

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393228 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.11

(22) Дата подачи заявки
2022.06.21

(51) Int. Cl. *C07D 207/335* (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(54) СОЛИ ФЕНИЛПИРРОЛАМИНОГУАНИДИНА И ПОЛИМОРФЫ СОЛЕЙ
ФЕНИЛПИРРОЛАМИНОГУАНИДИНИЯ

(31) 21180708.6; 21180702.9; 21209855.2

(32) 2021.06.21; 2021.06.21; 2021.11.23

(33) EP

(86) PCT/EP2022/066884

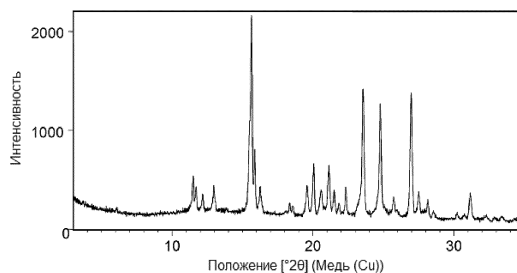
(87) WO 2022/268814 2022.12.29

(71) Заявитель:
СИНАКТ ФАРМА АПС (DK)

(72) Изобретатель:
Босен Томас, Йонассен Томас
Энгельбрехт Нордкилд (DK), Рис
Хэйли Энн, Келк Натали Луиз, Тернер
Элис Джейн, МакЛеллан Росс (GB)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Джермакян Р.В.,
Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А. (RU)

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам солей N-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]аллилиден}аминогуанидиния, обладающим высокой растворимостью. Изобретение также относится к применению упомянутых кристаллических форм в медицине.



A1

202393228

202393228

A1

СОЛИ ФЕНИЛПИРРОЛАМИНОГУАНИДИНА И ПОЛИМОРФЫ СОЛЕЙ ФЕНИЛПИРРОЛАМИНОГУАНИДИНИЯ

ОПИСАНИЕ

Область техники настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к солям *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина, обладающим высокой растворимостью при низких значениях рН.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Меланокортиновая система представляет собой совокупность нейропептидергических и иммуноэндокринных сигнальных путей, которые играют ключевую роль в гомеостатическом контроле разнообразного ряда физиологических функций, включая меланогенез, реакцию на стресс, воспаление, иммуномодулирование и адренкортикальный синтез стероидов. Она состоит из множества компонентов, включая пять сопряженных с G-белком меланокортиновых рецепторов: от меланокортинового рецептора 1 (MC1R) до MC5R; пептидные лиганды; α , β , γ -меланоцит-стимулирующий гормон (α , β , γ -MSH); адренкортикотропный гормон (АСТН), секретируемый аденогипофизом; и эндогенные антагонисты. Биологические функции меланокортиновой системы опосредуются пятью меланокортиновыми рецепторами (MCR), которые характеризуются различным распределением в тканях, передают разные сигналы и демонстрируют различные виды биологической активности в разных системах органов.

Ранее были раскрыты производные фенилпирроламиногуанидина с активностью в отношении меланокортиновых рецепторов. Одним примером такого соединения является противовоспалительное соединение AP1189 (*N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин), для которого было впервые показано связывание с MC1R, а позднее он был идентифицирован как смещенный двойной агонист с активностью в отношении рецепторов MC1R и MC3R, который не стимулирует канонический синтез cAMP (а следовательно MC1R-индуцированный меланогенез отсутствует), но вместо этого, по-видимому, индуцирует альтернативные пути, включая ERK1/2-фосфорилирование и мобилизацию Ca^{2+} .

Краткое изложение сущности изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили соли AP1189 с профилями растворимости, особенно подходящими для доставки в желудок. Авторы изобретения обнаружили, что определенные полиморфы солей AP1189 обладают очень высокими показателями растворимости, особенно при низких значениях pH.

Таким образом, один аспект настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $11,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$.

Другой аспект настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $9,7 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$ и $26,7 \pm 0,2$.

Настоящее раскрытие также относится к способам получения таких кристаллических форм.

Один аспект настоящего раскрытия относится к способу получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А, раскрытой в настоящем документе, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и уксусной кислоты в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А из упомянутой смеси.

Один аспект настоящего раскрытия относится к способу получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А, раскрытой в настоящем документе, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния и уксусной кислоты в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А из смеси.

Один аспект настоящего раскрытия относится к способу получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А, раскрытой в настоящем документе, причем упомянутый способ включает в себя:

i. смешивание ацетата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в растворителе с формированием композиции; и

ii. выделение ацетата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме А из упомянутой композиции.

Один аспект настоящего раскрытия относится к способу получения сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В, раскрытой в настоящем документе, причем упомянутый способ включает в себя:

i. смешивание $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и янтарной кислоты в растворителе с формированием смеси; и

ii. выделение сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В из смеси.

Один аспект настоящего раскрытия относится к способу получения сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В, раскрытой в настоящем документе, причем упомянутый способ включает в себя:

i. смешивание $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния соли и янтарной кислоты в растворителе с формированием смеси, и

ii. выделение сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В из смеси.

Один аспект настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния, полученной согласно способу, раскрытому в настоящем документе.

Один аспект настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния, полученной согласно способу, раскрытому в настоящем документе.

Один аспект настоящего раскрытия относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму А ацетата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния, раскрытую в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Один аспект настоящего раскрытия относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму В сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1\text{H}\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния, раскрытую в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Один аспект настоящего раскрытия относится к способу приготовления фармацевтической композиции, включающему в себя смешивание кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, раскрытой в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

Один аспект настоящего раскрытия относится к способу приготовления фармацевтической композиции, причем упомянутый способ включает в себя смешивание кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, раскрытой в настоящем документе, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

Один аспект настоящего раскрытия относится к способу лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, причем упомянутый способ включает в себя введение кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, раскрытой в настоящем документе, кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, раскрытой в настоящем документе, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту.

Один аспект настоящего раскрытия относится к применению кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, раскрытой в настоящем документе, или кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, раскрытой в настоящем документе, или фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения.

Один аспект настоящего раскрытия относится к получению кристаллических форм солей N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, обладающих высокой растворимостью при низких значениях рН, например при рН 1,2. Таким образом, один аспект относится к кристаллической форме соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, выбранной из группы, состоящей из:

- i. кристаллической формы XIV безилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $13,0 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$ и $19,9 \pm 0,2$,
- ii. кристаллической формы XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра

(величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $16,8\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$ и $23,6\pm 0,2$,

iii. кристаллической формы XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $14,8\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$,

iv. кристаллической формы XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $20,1\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$,

v. кристаллической формы XXIII формиата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $13,3\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$ и $25,6\pm 0,2$,

vi. кристаллической формы XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $3,8\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$ и $11,9\pm 0,2$,

vii. кристаллической формы XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $9,8\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$,

viii. кристаллической формы XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $8,3\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$, и

ix. кристаллической формы XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $13,4\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.

Один аспект настоящего раскрытия относится к получению кристаллических форм солей *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, которые могут быть преобразованы до применимых кристаллических форм солей *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния. Таким образом, один аспект

настоящего раскрытия относится к кристаллической форме соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, выбранной из группы, состоящей из:

i. кристаллической формы III нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $13,4 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ и $26,8 \pm 0,2$,

ii. кристаллической формы IV нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $5,4 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$ и $23,4 \pm 0,2$,

iii. кристаллической формы V эзилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $14,5 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$ и $18,6 \pm 0,2$,

iv. кристаллической формы VI эдилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $4,8 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$ и $16,5 \pm 0,2$,

v. кристаллической формы VII эдилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $6,1 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$ и $23,6 \pm 0,2$,

vi. кристаллической формы VIII эдилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $15,5 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$ и $21,7 \pm 0,2$,

vii. кристаллической формы IX эдилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $4,5 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $24,7 \pm 0,2$,

viii. кристаллической формы X нитрата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $15,3 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$ и $25,1 \pm 0,2$,

ix. кристаллической формы XI цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $7,0 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$ и $15,7 \pm 0,2$,

x. кристаллической формы XII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $7,3 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $17,9 \pm 0,2$,

xi. кристаллической формы XIII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $15,3 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ и $18,7 \pm 0,2$,

xii. кристаллической формы XV оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $19,5 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$ и $25,8 \pm 0,2$,

xiii. кристаллической формы XVI оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $17,1 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $19,6 \pm 0,2$,

xiv. кристаллической формы XVII оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $6,3 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$ и $19,8 \pm 0,2$,

xv. кристаллической формы XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $6,5 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$ и $14,8 \pm 0,2$,

xvi. кристаллической формы XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $5,4 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$,

xvii. кристаллической формы XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с

использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $16,9\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$ и $28,7\pm 0,2$, и

xviii. кристаллической формы XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $14,2\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$.

Один аспект настоящего раскрытия относится к получению солей N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, которые могут быть преобразованы до применимых кристаллических форм солей N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния. Таким образом, один аспект настоящего раскрытия относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

- | | | |
|-------|--|--|
| i. | сукцината | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| ii. | тозилата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| iii. | фумарата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| iv. | нападизилата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| v. | эзилата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| vi. | эдизилата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| vii. | нитрата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| viii. | цикламата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| ix. | безилата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| x. | оксалата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |
| xi. | соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, | |
| xii. | оксоглутарата | N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1 <i>H</i> -пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, |

xiii. соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и DL-миндальной кислоты,

xiv. соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и гиппуровой кислоты,

xv. формиата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния,

xvi. соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и L-молочной кислоты,

xvii. соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и DL-молочной кислоты,

xviii. соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и глутаровой кислоты, и

xix. соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и адипиновой кислоты.

Один аспект настоящего раскрытия относится к композиции, фармацевтической композиции, жидкой композиции, стандартной лекарственной форме или составу для перорального применения, содержащим кристаллические формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, раскрытые в настоящем документе.

Один аспект настоящего раскрытия относится к применению такой кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, композиции, фармацевтической композиции, жидкой композиции, стандартной лекарственной формы или состава для перорального применения в медицине.

Один аспект настоящего раскрытия относится к применению такой кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, композиции, фармацевтической композиции, жидкой композиции, стандартной лекарственной формы или состава для перорального применения при лечении заболевания почек, артритического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, вирусного заболевания или нарушения или системного воспалительного нарушения.

Описание чертежей

Фиг. 1: XRPD-дифрактограмма для ацетатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из ацетонитрила.

Фиг. 2: XRPD-дифрактограмма для ацетатной соли AP1189 (паттерны 1 и 2, выкристаллизованной из этилацетата.

Фиг. 3: XRPD-дифрактограмма для ацетатной соли AP1189 (паттерн 3), выкристаллизованной из THF.

Фиг. 4: XRPD-дифрактограмма для тозилатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из метанола.

Фиг. 5: XRPD-дифрактограмма для фумаратной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси изопропиловый спирт/вода (90/10 объем./объем.).

Фиг. 6: XRPD-дифрактограмма для сукцинатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси изопропиловый спирт/вода (90/10 объем./объем.).

Фиг. 7: TGA/DSC-термограмма ацетата AP1189 (паттерн 1) из 1,4-диоксана. Пик температуры: 183,75 °C; начало перехода: 164,62 °C; энтальпия (нормированная): 629,95 Дж/г. Убыль массы: 0,001 мг; убыль массы (%): 0,057%.

Фиг. 8: DSC-термограмма ацетата AP1189 (паттерн 1) из ацетонитрила. Пик температуры: 197,86 °C; начало перехода: 192,19 °C; энтальпия (нормированная): 147,26 Дж/г.

Фиг. 9: TGA/DSC-термограмма ацетата AP1189 (паттерны 1 и 2) из 2-метил-THF. Пик температуры: 194,18 °C; начало перехода: 171,54 °C; энтальпия (нормированная): 475,77 Дж/г. Убыль массы: 0,021 мг; убыль массы (%): 0,478%.

Фиг. 10: TGA/DSC-термограмма ацетата AP1189 (паттерн 3) из THF. Пик температуры: 118,76 °C; начало перехода: 100,62 °C; энтальпия (нормированная): 138,49 Дж/г. Первый сегмент убыли массы: убыль массы: 0,002 мг; убыль массы (%): 0,067%. Второй сегмент убыли массы: убыль массы: 0,672 мг; убыль массы (%): 18,610%.

Фиг. 11: TGA/DSC-термограмма тозилата AP1189 (паттерн 1) из смеси IPA/вода (90/10 объем./объем.) после хранения при 40 °C. Пик температуры: 239,24 °C; начало перехода: 233,75 °C; энтальпия (нормированная): 99,785 Дж/г. Убыль массы: 0,006 мг; убыль массы (%): 0,330%.

Фиг. 12: TGA/DSC-термограмма фумарата AP1189 (паттерн 1) из смеси 2-пропанол/вода (90/10). Пик температуры: 218,27 °C; начало перехода: 214,61 °C; энтальпия (нормированная): 68,467 Дж/г. Убыль массы: 0,012 мг; убыль массы (%): 0,319%.

Фиг. 13: DSC-термограмма сукцината AP1189 (паттерн 1) из смеси IPA/вода (90/10 объем./объем.). Пик температуры: 196,27 °C; начало перехода: 195,18 °C; энтальпия (нормированная): 196,27 Дж/г.

Фиг. 14: XRPD-дифрактограмма нападизилата AP1189 (паттерн 1).

- Фиг. 15: XRPD-дифрактограмма нападизилата AP1189 (паттерн 2).
- Фиг. 16: XRPD-дифрактограмма эзилата AP1189 (паттерн 1).
- Фиг. 17: XRPD-дифрактограмма эдизилата AP1189 (паттерн 1).
- Фиг. 18: XRPD-дифрактограмма эдизилата AP1189 (паттерн 2).
- Фиг. 19: XRPD-дифрактограмма эдизилата AP1189 (паттерн 4).
- Фиг. 20: XRPD-дифрактограмма эдизилата AP1189 (паттерн 5).
- Фиг. 21: XRPD-дифрактограмма нитрата AP1189 (паттерн 1).
- Фиг. 22: XRPD-дифрактограмма цикламата AP1189 (паттерн 2).
- Фиг. 23: XRPD-дифрактограмма цикламата AP1189 (паттерн 4).
- Фиг. 24: XRPD-дифрактограмма цикламата AP1189 (паттерн 5).
- Фиг. 25: XRPD-дифрактограмма безилата AP1189 (паттерн 1).
- Фиг. 26: XRPD-дифрактограмма оксалата AP1189 (паттерн 1).
- Фиг. 27: XRPD-дифрактограмма оксалата AP1189 (паттерн 2).
- Фиг. 28: XRPD-дифрактограмма оксалата AP1189 (паттерн 4).
- Фиг. 29: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоной кислоты (паттерн 1).
- Фиг. 30: XRPD-дифрактограмма оксоглутарата AP1189 (паттерн 1).
- Фиг. 31: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 2).
- Фиг. 32: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 3).
- Фиг. 33: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и гиппуровой кислоты (паттерн 1).
- Фиг. 34: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и муравьиной кислоты (паттерн 1).
- Фиг. 35: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и L-молочной кислоты (паттерн 1).
- Фиг. 36: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и DL-молочной кислоты (паттерн 1).
- Фиг. 37: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 1).
- Фиг. 38: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 1).
- Фиг. 39: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и адипиновой кислоты (паттерн 1).
- Фиг. 40: TG/DSC-термограмма нападизилата AP1189 (паттерн 1). Убыль массы: 0,1356 мг. Убыль массы (%): 3,974%. Энтальпия (нормированная): 29,422 Дж/г; Начало перехода (ось x): 87,38 °C; пик температуры: 104,76 °C. Энтальпия (нормированная): 1,8937 Дж/г; Пик температуры: 187,47 °C.
- Фиг. 41: TG/DSC-термограмма эзилата AP1189 (паттерн 1). Убыль массы: 0,032 мг. Убыль массы (%): 0,911%. Энтальпия (нормированная): 42,119 Дж/г; Начало перехода (ось x): 201,95 °C; Пик температуры: 207,06 °C.

Фиг. 42: TG/DSC-термограмма эдизилата AP1189 (паттерн 2). Убыль массы: 0,061 мг. Убыль массы (%): 1,175%. Убыль массы: 0,158 мг. Убыль массы (%): 3,040%. Энтальпия (нормированная): 3,1886 Дж/г; Начало перехода (ось x): 220,71 °C; Пик температуры: 224,57 °C.

Фиг. 43: TG/DSC-термограмма эдизилата AP1189 (паттерн 4). Убыль массы: 1,463 мг. Убыль массы (%): 6,372%. Энтальпия (нормированная): 100,17 Дж/г. Начало перехода (ось x): 208,40 °C; Пик температуры: 217,37 °C.

Фиг. 44: TG/DSC-термограмма эдизилата AP1189 (паттерн 5). Убыль массы: 0,120 мг. Убыль массы (%): 4,701%. Энтальпия (нормированная): 54,800 Дж/г; Начало перехода (ось x): 58,52 °C; Пик температуры: 78,51 °C. Энтальпия (нормированная): 0,93567 Дж/г; Начало перехода (ось x): не обнаружено; Пик температуры: 151,11 °C.

Фиг. 45: TG/DSC-термограмма нитрата AP1189 (паттерн 1). Убыль массы: 0,095 мг. Убыль массы (%): 2,139%. Энтальпия (нормированная): 0,4851 Дж/г; Начало перехода (ось x): 178,54 °C; Пик температуры: 182,88 °C.

Фиг. 46: TG/DSC-термограмма цикламата AP1189 (паттерн 2). Убыль массы: 0,033 мг. Убыль массы (%): 0,459%. Энтальпия (нормированная): 6,4491 Дж/г; Начало перехода (ось x): 129,90 °C; Пик температуры: 137,27 °C.

Фиг. 47: TG/DSC-термограмма цикламата AP1189 (паттерн 4). Убыль массы: 0,041 мг. Убыль массы (%): 1,080%. Убыль массы: 0,088 мг. Убыль массы (%): 2,337%. Энтальпия (нормированная): 0,0143 Дж/г; Начало перехода (ось x): 133,07 °C; Пик температуры: 138,20 °C.

Фиг. 48: TG/DSC-термограмма безилата AP1189 (паттерн 1). Убыль массы: 0,014 мг. Убыль массы (%): 2,369%. Энтальпия (нормированная): 48,524 Дж/г; Начало перехода (ось x): 216,45 °C; Пик температуры: 220,49 °C.

Фиг. 49: TG/DSC-термограмма оксалата AP1189 (паттерн 1). Убыль массы: 0,023 мг. Убыль массы (%): 1,665%. Энтальпия (нормированная): 0,32686 Дж/г; Пик температуры: 210,52 °C.

Фиг. 50: TG/DSC-термограмма оксалата AP1189 (паттерн 2). Убыль массы: 0,035 мг. Убыль массы (%): 2,156%. Энтальпия (нормированная): 40,935 Дж/г; Начало перехода (ось x): 207,42 °C; Пик температуры: 211,50 °C.

Фиг. 51: TG/DSC-термограмма оксалата AP1189 (паттерн 4). Убыль массы: 0,016 мг. Убыль массы (%): 2,164%.

Фиг. 52: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (паттерн 1). Убыль массы: 0,017 мг. Убыль массы (%): 1,843%. Энтальпия

(нормированная): 107,65 Дж/г; Начало перехода (ось x): 205,38 °С; Пик температуры: 209,93 °С.

Фиг. 53: TG/DSC-термограмма оксоглутарата AP1189 (паттерн 1). Убыль массы: 0,167 мг. Убыль массы (%): 2,379%. Убыль массы: 0,462 мг. Убыль массы (%): 6,588%. Энтальпия (нормированная): 68,335 Дж/г. Начало перехода (ось x): 81,31 °С. Пик температуры: 87,92 °С.

Фиг. 54: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 2). Убыль массы: 0,424 мг. Убыль массы (%): 8,372%. Энтальпия (нормированная): 43,266 Дж/г; Начало перехода (ось x): 104,13 °С; Пик температуры: 110,06 °С.

Фиг. 55: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 3). Убыль массы: 0,066 мг. Убыль массы (%): 3,021%. Убыль массы: 0,081 мг. Убыль массы (%): 3,698%.

Фиг. 56: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и гиппуровой кислоты (паттерн 1). Убыль массы: 0,022 мг. Убыль массы (%): 1,294%. Убыль массы: 0,026 мг. Убыль массы (%): 1,495%. Энтальпия (нормированная): 4,7263 Дж/г; Начало перехода (ось x): 138,92 °С; Пик температуры: 149,72 °С.

Фиг. 57: FT-IR-спектр нападизилата AP1189 (паттерн 1).

Фиг. 58: FT-IR-спектр нападизилата AP1189 (паттерн 2).

Фиг. 59: FT-IR-спектр эзилата AP1189 (паттерн 1).

Фиг. 60: FT-IR-спектр эдизилата AP1189 (паттерн 2).

Фиг. 61: FT-IR-спектр эдизилата AP1189 (паттерн 4).

Фиг. 62: FT-IR-спектр эдизилата AP1189 (паттерн 5).

Фиг. 63: FT-IR-спектр нитрата AP1189 (паттерн 1).

Фиг. 64: FT-IR-спектр цикламата AP1189 (паттерн 2).

Фиг. 65: FT-IR-спектр цикламата AP1189 (паттерн 4).

Фиг. 66: FT-IR-спектр цикламата AP1189 (паттерн 5).

Фиг. 67: FT-IR-спектр безилата AP1189 (паттерн 1).

Фиг. 68: FT-IR-спектр оксалата AP1189 (паттерн 1).

Фиг. 69: FT-IR-спектр оксалата AP1189 (паттерн 2).

Фиг. 70: FT-IR-спектр оксалата AP1189 (паттерн 4).

Фиг. 71: FT-IR-спектр соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (паттерн 1).

Фиг. 72: FT-IR-спектр оксоглутарата AP1189 (паттерн 1).

Фиг. 73: FT-IR-спектр соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 2).

Фиг. 74: FT-IR-спектр соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 3).

Фиг. 75: FT-IR-спектр соли AP1189 и гиппуровой кислоты (паттерн 1).

Фиг. 76: FT-IR-спектр соли AP1189 и муравьиной кислоты (паттерн 1).

Фиг. 77: FT-IR-спектр соли AP1189 и L-молочной кислоты (паттерн 1).

Фиг. 78: FT-IR-спектр соли AP1189 и DL-молочной кислоты (паттерн 1).

Фиг. 79: FT-IR-спектр соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 1).

Фиг. 80: FT-IR-спектр соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 2).

Фиг. 81: TG/DSC-термограмма нападизилата AP1189 (паттерн 2). Убыль массы: 0,157 мг. Убыль массы (%): 7,940%.

Фиг. 82: TG/DSC-термограмма эдизилата AP1189 (паттерн 1). Убыль массы: 0,082 мг. Убыль массы (%): 4,634%. Энтальпия (нормированная): 3,2707 Дж/г; Начало перехода (ось x): 69,98 °C; Пик температуры: 78,37 °C. Энтальпия (нормированная): 0,83635 Дж/г; Пик температуры: 151,31 °C.

Фиг. 83: TG/DSC-термограмма цикламата AP1189 (паттерн 5). Убыль массы: 0,070 мг. Убыль массы (%): 1,696%. Энтальпия (нормированная): 0,68855 Дж/г; Начало перехода (ось x): 140,91 °C; Пик температуры: 146,39 °C.

Фиг. 84: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и муравьиной кислоты (паттерн 1). Убыль массы: 0,008 мг. Убыль массы (%): 3,049%. Энтальпия (нормированная): 7,5282 Дж/г; Начало перехода (ось x): 169,12 °C; Пик температуры: 171,97 °C.

Фиг. 85: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и L-молочной кислоты (паттерн 1). Убыль массы: 0,026 мг. Убыль массы (%): 0,859%. Энтальпия (нормированная): 31,499 Дж/г. Начало перехода (ось x): 189,47 °C. Пик температуры: 192,80 °C.

Фиг. 86: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и DL-молочной кислоты (паттерн 1). Убыль массы: 0,034 мг. Убыль массы (%): 1,476%. Энтальпия (нормированная): 2,2523 Дж/г; Начало перехода (ось x): 198,48 °C; Пик температуры: 200,63 °C.

Фиг. 87: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 1). Убыль массы: 0,27 мг. Убыль массы (%): 1,256%. Энтальпия (нормированная): 0,0964 Дж/г; Начало перехода (ось x): 109,24 °C; Пик температуры: 115,31 °C. Энтальпия (нормированная): 16,647 Дж/г; Начало перехода (ось x): 159,93 °C; Пик температуры: 164,02 °C.

Фиг. 88: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 2). Убыль массы: 0,019 мг. Убыль массы (%): 1,001%. Энтальпия (нормированная): 48,550 Дж/г; Начало перехода (ось x): 162,77 °C; Пик температуры: 165,94 °C.

Фиг. 89: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 4). Убыль массы: 0,010 мг. Убыль массы (%): 1,764%. Энтальпия (нормированная): 18,475 Дж/г; Начало перехода (ось x): 114,55 °C; Пик температуры: 148,15 °C. Энтальпия

(нормированная): 10,102 Дж/г; Начало перехода (ось x): 160,45 °С; Пик температуры: 163,28 °С.

Фиг. 90: TG/DSC-термограмма соли AP1189 и адипиновой кислоты (паттерн 1).
Убыль массы: 0,015 мг. Убыль массы (%): 6,117%. Энтальпия (нормированная): 12,428 Дж/г. Начало перехода (ось x): 183,34 °С; Пик температуры: 187,98 °С.

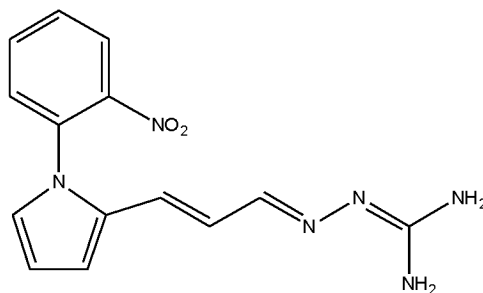
Фиг. 91: XRPD-дифрактограмма соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 4).

Фиг. 92: IR-спектр ацетата AP1189 (паттерн 1).

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Определения

Под «соединением формулы I», «соединением I» и «AP1189» подразумевают *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин, который характеризуется химической структурой формулы I:



формула I

а также его таутомеры и стереоизомеры. Другим названием соединения является *N*'-[(*E*)-[(*2E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илилиден]амино]гуанидин.

В некоторых случаях термин «AP1189» может относиться либо к структуре формулы I в форме свободного основания, либо к ацетатной соли AP1189. Предпочтительно, термин «свободное основание AP1189» относится к структуре формулы I. Предпочтительно, термин «ацетат AP1189» относится к ацетатной соли структуры формулы I.

Используемый в настоящем документе термин «SP1189» относится к сукцинатной соли структуры формулы I. Термины «SP1189» и «сукцинат AP1189» являются синонимами в контексте настоящего документа.

Применительно к названиям солей следует понимать, что такие термины, как «ацетат *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина» и «ацетат *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния» являются синонимами, т. е. в том случае, когда сразу после «*N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина» указан анион, то подразумевается протонированная

форма « N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина», т. е. « N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиний». По аналогии, если кислота указана как часть названия протонированного соединения, например « N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиний уксусная кислота», то подразумевается непротонированная форма этого соединения, например подразумевается « N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин уксусная кислота». Указанные соображения также применяются к другим солям раскрытого соединения.

Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин, включая его таутомеры и стереоизомеры. Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой N -{(1*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин, включая его таутомеры и стереоизомеры. Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой N' -[(*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]аминогуанидин, включая его таутомеры и стереоизомеры.

Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой N -{(2*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин, включая его таутомеры и стереоизомеры. Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой N' -[[2(*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]аминогуанидин, включая его таутомеры и стереоизомеры.

Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой N -{(1*E*,2*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин (также называемый в настоящем документе (*E*)-*N*-транс-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидином), включая его таутомеры. Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию представляет собой N' -[(*E*)-2(*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]аминогуанидин, включая его таутомеры. Указанные соединения также могут быть представлены в виде солей и соответствующих кристаллических форм, раскрытых в настоящем документе. Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию выбрано из группы, состоящей из N -{(1*Z*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина, N -{(2*Z*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина, N -{(1*Z*,2*Z*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина, N -{(1*Z*,2*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-

аллилиден}-аминогуанидина и N -{(1*E*,2*Z*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина.

Согласно одному варианту осуществления, соединение согласно настоящему раскрытию выбрано из группы, состоящей из N '-[(*Z*)-[3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидина, N '-[(2*Z*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидина, N '-[(*Z*)-[(2*Z*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидина, N '-[(*Z*)-[(2*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидина и N '-[(*E*)-[(2*Z*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидина.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, алкеновый фрагмент соединения находится в *E*-конфигурации, и иминовый фрагмент соединения находится в *Z*- или *E*-конфигурации. Согласно одному варианту осуществления, соединение представляет собой смесь N '-[(*E*)-[(2*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидина и N '-[(*Z*)-[(2*E*)-3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]проп-2-ен-1-илиден]амино]гуанидина.

Соединение согласно настоящему раскрытию может дополнительно представлять собой любой таутомер представленных выше структур. Используемый в настоящем документе термин «таутомер» означает другие существующие в равновесии структурные изомеры, которые являются результатом миграции атома водорода.

В приводимых результатах измерения, таких как измерение значения 2-тета, например считывание значения 2-тета из XRPD-дифрактограммы, специалисту будет понятно, что способ измерения значения по умолчанию содержит некоторую степень неопределенности. Например, измерения значений 2-тета могут характеризоваться неопределенностью, равной 0,2°.

Под кристаллической «формой А» ацетата AP1189 подразумевают кристаллическую форму ацетата AP1189, которая характеризуется в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$, соответствующими ацетату AP1189 (паттерн 1), раскрытому в настоящем документе.

Под кристаллической «формой В» сукцината AP1189 подразумевают кристаллическую форму сукцината AP1189, которая характеризуется в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием излучения $\text{Cu K}\alpha$, соответствующими сукцинату AP1189 (паттерн 1), раскрытому в настоящем документе.

Если не указано иное, то единицей измерения величин 2-тета являются градусы (°).

Под «температурой начала перехода» подразумевают указанную точку пересечения экстраполированной базовой линии и касательной к прямому участку в начале плавления.

Используемый в настоящем документе термин «добавление затравочного кристалла» относится к методике добавления «затравочного» кристалла в кристаллизационный раствор для способствования формированию кристаллов. Предпочтительно, композиция затравочного кристалла является той же самой, что и композиция кристаллов, находящихся в процессе формирования.

Соединения

Согласно одному варианту осуществления, настоящее раскрытие относится к соединению AP1189, более конкретно к его соли. Один вариант осуществления относится к соединению AP1189, включая его таутомерные формы и/или его изомерные формы, такие как его энантиомерные формы и/или его диастереоизомерные формы. Согласно одному варианту осуществления, диастереоизомерные формы включают в себя *цис* и *транс* формы соединения, в особенности применительно к алкеновому фрагменту. Соединение также может существовать в виде *E* или *Z* формы применительно к C=N двойной связи структуры формулы I. Специалисту в данной области техники понятно, что в определенных случаях *E*-конфигурация является синонимом *транс*-конфигурации, и что в определенных случаях *Z*-конфигурация является синонимом *цис*-конфигурации. Например, в конкретном случае, когда каждый из обоих атомов, формирующих часть двойной связи, связан конкретно с одним дополнительным радикалом, который не является водородным радикалом или неподеленной парой. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к ацетатной соли AP1189. Другой вариант осуществления настоящего раскрытия относится к сукцинатной соли AP1189. Согласно одному варианту осуществления, термин «соединение согласно настоящему раскрытию» означает кристаллическую форму А ацетата AP1189. Согласно одному варианту осуществления, термин «соединение согласно настоящему раскрытию» означает кристаллическую форму В сукцината AP1189.

Согласно некоторым вариантам осуществления, фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из:

ацетата (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

сукцината (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина и DL-миндальной кислоты, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы;

соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина и гиппуровой кислоты, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы;

соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина и L-молочной кислоты, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы;

безилата (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

оксоглутарата (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина и муравьиной кислоты, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы;

соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина и DL-молочной кислоты, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы;

соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина и глутаровой кислоты, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы;

соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидина и адипиновой кислоты, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы; и

нитратной соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы.

Согласно одному варианту осуществления, фармацевтически приемлемая соль AP1189 выбрана из группы, состоящей из ацетата AP1189, сукцината AP1189, соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, соли AP1189 и гиппуровой кислоты, соли AP1189 и L-молочной кислоты, безилатной соли AP1189, оксоглутаратной соли AP1189, соли AP1189 и муравьиной кислоты, соли AP1189 и DL-молочной кислоты, соли AP1189 и глутаровой кислоты, соли AP1189 и адипиновой кислоты и нитратной соли AP1189.

Один вариант осуществления относится к соли AP1189, выбранной из группы, состоящей из:

нападизилата (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

эзилата (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

эдизилата (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

цикламата (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1-Н-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы;

оксалата (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидиния, включая его таутомерные и стереоизомерные формы; и

соли (E)-N-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил-аллилиденамино]-гуанидин и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, включая ее таутомерные и стереоизомерные формы.

Используемые в настоящем документе термины «лечение» и «проведение лечения» относятся к ведению и уходу за субъектом с целью борьбы с состоянием, заболеванием или нарушением. Подразумевается, что указанный термин включает в себя полный спектр видов лечения для данного состояния, от которого страдает субъект. Подлежащий лечению субъект предпочтительно является млекопитающим, в частности человеком. Тем не менее, лечение животных, таких как мыши, крысы, собаки, кошки, лошади, коровы, овцы и свиньи, также подпадает под объем настоящего контекста. Подлежащие лечению субъекты могут быть различного возраста.

Один аспект настоящего раскрытия относится к составу для перорального применения, раскрытому в настоящем документе, содержащему кристаллическую форму соли AP1189, раскрытую в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или нарушения у субъекта, где подлежащий лечению субъект является млекопитающим. Согласно некоторому варианту осуществления, млекопитающее представляет собой человека. Согласно некоторым вариантам осуществления, млекопитающее представляет собой домашнее животное. Согласно некоторым вариантам осуществления, млекопитающее выбрано из группы, состоящей из мышей, крыс, собак, кошек, лошадей, коров, овец и свиней.

Кристаллические формы

Настоящее раскрытие относится к кристаллическим формам солей N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния. Целью настоящего раскрытия является предоставление кристаллических форм солей N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, обладающих высокой растворимостью в водной среде, в частности при низких значениях pH. По аналогии, целью настоящего раскрытия является предоставление кристаллических форм солей N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, характеризующихся высокой скоростью растворения в водной среде, в частности при низких значениях pH.

Кристаллические формы AP1189 и его солей могут быть охарактеризованы путем анализа методом рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD). Такой анализ может быть проведен с использованием подходящего рентгеновского порошкового дифрактометра, такого как PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов). Сканирование образцов может проводиться с углами 2θ от 3 до 35°. Перед измерением

образцы могут быть мягко измельчены с целью избавиться от каких-либо агломератов. Для закрепления образца, образцы могут быть нанесены на многолуночную пластину с полимерной пленкой Karton или Mylar. Измерения могут проводиться путем помещения многолуночной пластины в дифрактометр с последующим анализом с использованием Cu K излучения ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; соотношение $\alpha_1:\alpha_2 = 0,5$), проводимым в режиме регистрации пропускания (размер шага $0,0130^\circ 2\theta$, продолжительность шага $18,87 \text{ с}$) с использованием установленных параметров генератора $40 \text{ кВ}/40 \text{ мА}$.

В Таблице 1 представлен обзор полиморфов, раскрытых в настоящем документе.

Таблица 1: Обзор полиморфов

Соль и полиморфная форма AP1189	XRPD паттерн	Фигуры			Противоион тривиальное и/или систематическое название
		XRPD	TGA/DSC	FT-IR	
Ацетат, форма А	1	1	7,8		Уксусная кислота
Ацетат, форма I	1+2	2	9		Уксусная кислота
Сукцинат, форма В	1	6	13		Янтарная кислота
Тозилат, форма С	1	4	11		Толуолсульфоновая кислота
Фумарат, форма D	1	5	12		(2E)-бут-2-ендиовая кислота
Ацетат, форма II	3	3	10		Уксусная кислота
Нападизилат, форма III	1	14	40	57	Нафталин-1,5-дисульфоновая кислота
Нападизилат, форма IV	2	15	81	58	Нафталин-1,5-дисульфоновая кислота
Эзилат, форма V	1	16	41	59	Этансульфоновая кислота
Эдизилат, форма VI	1	17	82		Этан-1,2-дисульфоновая кислота
Эдизилат, форма VII	2	18	42	60	Этан-1,2-дисульфоновая кислота
Эдизилат, форма VIII	4	19	43	61	Этан-1,2-дисульфоновая кислота
Эдизилат, форма IX	5	20	44	62	Этан-1,2-дисульфоновая кислота
Нитрат, форма X	1	21	45	63	Азотная кислота
Цикламат, форма XI	2	22	46	64	Циклогексилсульфамовая кислота
Цикламат, форма XII	4	23	47	65	Циклогексилсульфамовая кислота
Цикламат, форма XIII	5	24	83	66	Циклогексилсульфамовая кислота
Безилат, форма XIV	1	25	48	67	Бензолсульфоновая кислота
Оксалат, форма XV	1	26	49	68	Щавелевая кислота
Оксалат, форма XVI	2	27	50	69	Щавелевая кислота
Оксалат, форма XVII	4	28	51	70	Щавелевая кислота
(+)-Камфор-10-сульфоновая кислота, форма XVIII	1	29	52	71	(+)-Камфор-10-сульфоновая кислота
Оксоглутарат, форма XIX	1	30	53	72	2-Оксоглутаровая кислота, Кетоглутаровая кислота,

					2-Оксопентандиовая кислота α -Кетоглутаровая кислота Альфа-кетоглутаровая кислота
DL-миндальная кислота, форма XX	2	31	54	73	Гидрокси(фенил)уксусная кислота
DL-миндальная кислота, форма XXI	3	32	55	74	Гидрокси(фенил)уксусная кислота
Гипсуровая кислота, форма XXII	1	33	56	75	N-бензоилглицин
Муравьиная кислота, форма XXIII	1	34	84	76	Муравьиная кислота
L-молочная кислота, форма XXIV	1	35	85	77	2-Гироксипропановая кислота
DL-молочная кислота, форма XXV	1	36	86	78	2-Гироксипропановая кислота
Глутаровая кислота, форма XXVI	1	37	87	79	Пентандиовая кислота
Глутаровая кислота, форма XXVII	2	38	88	80	Пентандиовая кислота
Глутаровая кислота, форма XXVIII	4	91	89		Пентандиовая кислота
Адипиновая кислота, форма XXIX	1	39	90		Гександиовая кислота

Ацетат AP1189, форма А

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме А ацетата AP1189. Кристаллическая форма А ацетата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $11,5\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$ и $27,0\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,7\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$ и $24,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 1.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,1, 11,5, 11,7, 12,2, 13,0, 15,5, 15,6, 15,9, 16,2, 18,3, 18,6, 19,6, 20,0, 20,6, 21,1, 21,5, 21,8, 22,3, 23,5, 24,8, 25,7, 27,0, 27,5, 28,2, 28,5, 30,2, 30,7, 31,2, 32,3, 32,9, 33,4 и 34,3. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,1\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,5\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $28,5\pm 0,2$, $30,2\pm 0,2$, $30,7\pm 0,2$, $31,2\pm 0,2$, $32,3\pm 0,2$, $32,9\pm 0,2$, $33,4\pm 0,2$ и $34,3\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму А ацетата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 11,5, 11,7, 13,0, 15,5, 15,6, 16,2, 19,6, 20,0, 21,1, 23,5, 24,8 и 27,0. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,5\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$ и $27,0\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 2.

Ацетат AP1189, форма I

В настоящем документе была идентифицирована другая кристаллическая форма ацетата AP1189, которая характеризуется смесью XRPD-паттерна 1 и XRPD-паттерна 2. Согласно предпочтительному варианту осуществления, кристаллическая форма А ацетата

AP1189 по существу свободна от полиморфа ацетата AP1189, который обуславливает XRPD-паттерн 2. Согласно одному варианту осуществления, «по существу свободна» означает, что кристаллическая форма А ацетата AP1189 содержит менее чем 90% полиморфа ацетата AP1189, который обуславливает XRPD-паттерн 2, например менее чем 80%, например менее чем 70%, например менее чем 60%, например менее чем 50%, например менее чем 40%, например менее чем 30%, например менее чем 20%, например менее чем 15%, например менее чем 10%, например менее чем 5% полиморфа ацетата AP1189, который обуславливает XRPD-паттерн 2. Содержание полиморфа ацетата AP1189, который обуславливает XRPD-паттерн 2, может быть оценено по интенсивности линий рентгеновского спектра паттерна 2 относительно интенсивности линий рентгеновского спектра паттерна 1 ацетата AP1189. Например, паттерн 2 характеризуется линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета) при 14,9, 18,0 и 24,2, которые не перекрываются с линиями рентгеновского спектра от паттерна 1 соединения AP1189. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, по существу свободной от второй кристаллической формы ацетата AP1189, причем вторая кристаллическая форма ацетата AP1189 характеризуется в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $14,9\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$ и/или $24,2\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, по существу свободной от второй кристаллической формы ацетата AP1189, причем вторая кристаллическая форма ацетата AP1189 характеризуется в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при 14,9, 18,0 и/или 24,2. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, кристаллическая форма А ацетата AP1189 характеризуется линиями рентгеновского спектра в порошковом дифракционном паттерне при $14,9\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$ и/или $24,2\pm 0,2$, или кристаллическая форма А ацетата AP1189 характеризуется линиями при $14,9\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$ и/или $24,2\pm 0,2$, которые характеризуются относительной интенсивностью менее чем 30%, например менее чем 25%, например менее чем 20%, например менее чем 15%, например менее чем 10%, например менее чем 5%.

Сукцинат AP1189, форма В

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме В сукцината AP1189. Кристаллическая форма В сукцината AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 6. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся в порошковом

дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $9,7\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ и $26,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,4\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$ и $19,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,2\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$ и $28,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 6.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,4, 9,7, 12,2, 12,7, 13,4, 13,6, 15,8, 16,3, 18,1, 18,6, 18,9, 19,5, 19,9, 21,1, 21,8, 21,8, 22,0, 22,2, 22,4, 22,8, 23,4, 23,7, 24,6, 25,0, 25,3, 26,1, 26,3, 26,7, 27,5, 28,5, 29,1, 29,4, 30,0, 31,5, 32,3, 32,7, 33,6 и 34,1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $12,7\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$, $27,5\pm 0,2$, $28,5\pm 0,2$, $29,1\pm 0,2$, $29,4\pm 0,2$, $30,0\pm 0,2$, $31,5\pm 0,2$, $32,3\pm 0,2$, $32,7\pm 0,2$, $33,6\pm 0,2$ и $34,1\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму В сукцината AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра

(величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,4, 9,7, 12,2, 13,4, 15,8, 16,3, 19,5, 21,8, 22,8, 26,7 и 28,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$ и $28,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 7.

Ацетат AP1189, форма II

Один вариант осуществления относится к кристаллическим формам ацетата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, которые могут быть преобразованы до кристаллической формы А ацетата AP1189. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме I ацетата AP1189, соответствующей XRPD-паттернам 1 и 2. Конкретный вариант осуществления относится к кристаллической форме I ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при одном или нескольких значениях из $11,5\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,9\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $15,4\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме I ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, как представлено на Фиг. 2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме II ацетата AP1189, соответствующей XRPD-паттерну 3. Конкретный вариант осуществления относится к кристаллической форме II ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при одном или нескольких значениях из $7,5\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$ и $23,1\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме II ацетата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского

спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, как представлено на Фиг. 3.

Твердые и/или аморфные формы сукцината AP1189

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к твердой форме сукцината *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к твердой аморфной форме сукцината *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния.

Тозилат AP1189, форма С

Настоящее раскрытие также относится к кристаллической форме С тозилата AP1189. Кристаллическая форма С тозилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 4. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $14,5\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$ и $25,2\pm 0,2$. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, кристаллическая форма С тозилата AP1189 дополнительно характеризуется в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $13,4\pm 0,2$ и $16,0\pm 0,2$. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, кристаллическая форма С тозилата AP1189 дополнительно характеризуется в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,0\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$ и $25,4\pm 0,2$. Согласно одному варианту осуществления, кристаллическая форма С тозилата AP1189 характеризуется рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 4.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,0, 9,4, 10,0, 10,8, 12,1, 12,3, 13,4, 14,1, 14,5, 15,3, 15,7, 16,0, 16,7, 17,6, 19,2, 19,8, 20,0, 20,7, 21,0, 21,3, 22,0, 22,4, 22,7, 22,8, 23,1, 23,6, 24,1, 24,3, 25,2, 25,4, 25,7, 26,1, 26,7, 27,1, 27,7, 28,1, 29,0, 29,2, 29,9, 30,3, 30,7, 31,4, 32,7, 33,2, 33,5, 34,1 и 34,6.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,0\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $12,1\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $25,4\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,7\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,7\pm 0,2$, $28,1\pm 0,2$, $29,0\pm 0,2$, $29,2\pm 0,2$, $29,9\pm 0,2$, $30,3\pm 0,2$, $30,7\pm 0,2$, $31,4\pm 0,2$, $32,7\pm 0,2$, $33,2\pm 0,2$, $33,5\pm 0,2$ и $34,1\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму С тозилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,0, 9,4, 10,0, 13,4, 14,5, 15,3, 16,0, 16,7, 17,6, 19,2, 19,8, 21,0, 21,3, 25,2 и 25,4. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,0\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$ и $25,4\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 5.

Фумарат AP1189, форма D

Настоящее раскрытие также относится к кристаллической форме D фумарата AP1189. Кристаллическая форма D фумарата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $17,6\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$

и $26,3 \pm 0,2$. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, кристаллическая форма D фумарата AP1189 дополнительно характеризуется в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,5 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, кристаллическая форма D фумарата AP1189 дополнительно характеризуется в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,2$. Согласно одному варианту осуществления, кристаллическая форма D фумарата AP1189 характеризуется рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 5.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,6, 9,2, 10,2, 10,5, 10,9, 11,5, 11,9, 13,4, 15,8, 16,0, 16,4, 16,6, 17,3, 17,6, 18,2, 18,5, 18,7, 19,4, 19,6, 19,8, 20,6, 21,2, 21,4, 21,9, 22,7, 23,1, 23,4, 23,9, 24,5, 24,8, 25,0, 26,1, 26,3, 27,0, 27,6, 28,0, 28,5, 28,8, 29,1, 29,5, 29,9, 30,3, 31,0, 31,0, 31,5, 32,0, 32,4, 33,1, 33,5, 34,2 и 34,7. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,6 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $10,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,7 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $24,8 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $26,1 \pm 0,2$, $26,3 \pm 0,2$, $27,0 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, $28,5 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$, $29,1 \pm 0,2$, $29,5 \pm 0,2$, $29,9 \pm 0,2$, $30,3 \pm 0,2$, $31,0 \pm 0,2$, $31,0 \pm 0,2$, $31,5 \pm 0,2$, $32,0 \pm 0,2$, $32,4 \pm 0,2$, $33,1 \pm 0,2$, $33,5 \pm 0,2$, $34,2 \pm 0,2$ и $34,7 \pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму D фумарата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или

несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,2, 10,5, 10,9, 11,5, 11,9, 15,8, 17,6, 18,7, 19,4, 21,2, 21,9, 23,4, 23,9, 24,5, 26,3. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D fumarата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,2\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D fumarата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 6.

Нападизилат AP1189, форма III

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189. Кристаллическая форма III нападизилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 14. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $13,4\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$ и $26,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $15,1\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$ и $28,0\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,6\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$ и $22,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 14.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном

паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 7,5, 10,7, 12,4, 13,4, 14,0, 15,1, 15,5, 17,2, 18,3, 18,8, 19,3, 20,3, 21,4, 21,8, 22,2, 22,8, 23,5, 24,3, 24,9, 25,3, 26,8, 27,1, 27,6, 28,0, 28,5, 28,9, 29,5, 29,9, 30,5, 31,4, 31,9, 32,6 и 33,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,5\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $14,0\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,9\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,0\pm 0,2$, $28,5\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,5\pm 0,2$, $29,9\pm 0,2$, $30,5\pm 0,2$, $31,4\pm 0,2$, $31,9\pm 0,2$, $32,6\pm 0,2$ и $33,5\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму III нападизилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 7,6, 10,7, 12,4, 13,4, 15,1, 15,5, 22,2, 22,8, 23,5, 26,8 и 28,0. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,6\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$ и $28,0\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 9.

Нападизилат AP1189, форма IV

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189. Кристаллическая форма IV нападизилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 15. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189,

характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $5,4\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$ и $23,4\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $18,4\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$ и $25,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,5\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$ и $25,2\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 15.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,4, 6,5, 7,4, 8,5, 10,1, 10,8, 11,3, 12,1, 12,6, 13,1, 15,6, 16,3, 16,6, 18,4, 19,0, 19,5, 19,9, 20,3, 21,1, 22,0, 22,7, 23,4, 24,2, 25,2, 25,8, 26,9 и 30,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,4\pm 0,2$, $6,5\pm 0,2$, $7,4\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $12,1\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $16,6\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$ и $30,5\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму IV нападизилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с

использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,4, 8,5, 10,8, 12,6, 13,1, 15,6, 18,4, 19,5, 19,9, 21,1, 22,0, 22,7, 23,4, 24,2, 25,2 и 25,8. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,4\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$ и $25,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 10.

Эзилат AP1189, форма V

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме V эзилата AP1189. Кристаллическая форма V эзилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 16. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $14,5\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$ и $18,6\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,8\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$ и $26,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,5\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$ и $26,1\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 16.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне

одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,5, 9,8, 10,4, 11,3, 11,5, 13,0, 14,3, 14,5, 15,3, 16,5, 18,6, 19,7, 20,1, 21,0, 21,1, 21,9, 22,4, 23,9, 25,5, 26,1, 26,4, 26,8, 27,5, 29,7, 31,4, 32,2 и 33,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,5\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $11,5\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $25,5\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$, $27,5\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$, $31,4\pm 0,2$, $32,2\pm 0,2$ и $33,5\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму V эзилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,5, 9,8, 10,4, 14,5, 15,3, 16,5, 18,6, 19,7, 20,1, 21,9, 22,5, 26,1 и 26,8. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,5\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$ и $26,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 11.

Эдизилат AP1189, форма VI

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189. Кристаллическая форма VI эдизилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 17. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $4,8\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$

и $16,5 \pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $17,9 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$ и $27,1 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,5 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 17.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 4,8, 9,5, 10,9, 11,6, 12,8, 14,3, 15,2, 16,5, 17,0, 17,9, 18,6, 19,2, 20,3, 21,4, 22,5, 23,4, 24,5, 25,3, 25,5, 26,5, 27,2, 28,0, 29,5, 29,7, 30,2, 31,0, 32,6, 33,3 и 34,3. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $4,8 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $11,6 \pm 0,2$, $12,8 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,3 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $24,5 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $27,2 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$, $29,5 \pm 0,2$, $29,7 \pm 0,2$, $30,2 \pm 0,2$, $31,0 \pm 0,2$, $32,6 \pm 0,2$, $33,3 \pm 0,2$ и $34,3 \pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму VI эдизилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 4,8, 9,5, 10,9, 12,8, 14,3, 15,2, 16,5, 17,9, 18,6, 21,4, 23,4, 24,5 и 27,1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189,

характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $4,8\pm 0,2$, $9,5\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$ и $27,1\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 12.

Эдизилат AP1189, форма VII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189. Кристаллическая форма VII эдизилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 18. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $6,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$ и $23,6\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,1$, $20,1\pm 0,2$ и $21,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,7\pm 0,2$, $12,7\pm 0,2$ и $19,3\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 18.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,1$, $10,0$, $11,7$, $12,1$, $12,7$, $14,1$, $15,7$, $16,3$, $17,6$, $17,9$, $18,3$, $19,3$, $20,1$, $20,9$, $21,8$, $22,4$, $22,7$, $23,6$, $24,3$, $24,8$, $25,1$, $25,8$, $26,5$, $27,0$, $27,5$, $28,2$, $28,6$, $29,7$, $30,6$, $31,2$, $31,9$, $32,4$, $32,9$, $33,5$ и $34,1$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической

форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,1±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 12,1±0,2, 12,7±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 16,3±0,2, 17,6±0,2, 17,9±0,2, 18,3±0,2, 19,3±0,2, 20,1±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 22,4±0,2, 22,7±0,2, 23,6±0,2, 24,3±0,2, 24,8±0,2, 25,1±0,2, 25,8±0,2, 26,5±0,2, 27,0±0,2, 27,5±0,2, 28,2±0,2, 28,6±0,2, 29,7±0,2, 30,6±0,2, 31,2±0,2, 31,9±0,2, 32,4±0,2, 32,9±0,2, 33,5±0,2 и 34,1±0,2. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму VII эдизилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,1, 11,7, 12,1, 12,7, 15,7, 19,3, 20,1, 21,8 и 23,6. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,1±0,2, 11,7±0,2, 12,1±0,2, 12,7±0,2, 15,7±0,2, 19,3±0,2, 20,1±0,2, 21,8±0,2 и 23,6±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 13.

Эдизилат AP1189, форма VIII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189. Кристаллическая форма VIII эдизилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 19. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при 15,5±0,2, 20,7±0,2 и 21,7±0,2. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета),

измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,1\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$ и $24,1\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,4\pm 0,2$ и $25,2\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 19.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,4, 9,9, 12,1, 12,5, 13,0, 14,0, 15,5, 17,8, 18,3, 18,7, 19,5, 20,0, 20,7, 21,7, 22,2, 23,1, 24,1, 25,2, 25,7, 27,1, 27,9, 30,7, 31,1, 31,6 и 34,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,4\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $12,1\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,0\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,9\pm 0,2$, $30,7\pm 0,2$, $31,1\pm 0,2$, $31,6\pm 0,2$ и $34,5\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму VIII эдизилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,4, 12,1, 13,0, 15,5, 20,7, 21,7, 24,1 и 25,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,4\pm 0,2$, $12,1\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$ и $25,2\pm 0,2$. Один вариант

осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 14.

Эдизилат AP1189, форма IX

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189. Кристаллическая форма IX эдизилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 20. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $4,5\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,2\pm 0,2$ и $15,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,0\pm 0,2$ и $18,0$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 20.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 4,5, 9,0, 11,7, 12,2, 12,4, 13,1, 15,5, 16,7, 17,3, 18,0, 19,9, 20,4, 21,1, 22,0, 22,9, 24,7, 26,8 и 28,3. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $4,5\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,4\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$ и $28,3\pm 0,2$. Может быть полезно

идентифицировать кристаллическую форму IX эдизилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 4,5, 9,0, 12,2, 15,5, 16,7, 18,0 и 24,7. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $4,5\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$ и $24,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 15.

Нитрат AP1189, форма X

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме X нитрата AP1189. Кристаллическая форма X нитрата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 21. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $15,3\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$ и $25,1\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,9\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$ и $27,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,7\pm 0,2$, $7,5\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$ и $18,1\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном

(величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 21.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,7, 7,5, 11,9, 12,5, 13,1, 14,7, 15,3, 16,9, 17,7, 18,1, 18,7, 19,6, 21,4, 23,0, 24,1, 25,1, 26,6, 27,7, 29,5 и 31,7. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,7\pm 0,2$, $7,5\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $26,6\pm 0,2$, $27,7\pm 0,2$, $29,5\pm 0,2$ и $31,7\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму X нитрата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,7, 7,5, 11,9, 12,5, 14,7, 15,3, 17,7, 18,1, 21,4, 25,1 и 27,7. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,7\pm 0,2$, $7,5\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$ и $27,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 16.

Цикламат AP1189, форма XI

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189. Кристаллическая форма XI цикламата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 22. Один вариант осуществления настоящего раскрытия

относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $7,0\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$ и $15,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $15,3\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$ и $21,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,2\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$ и $21,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 22.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,2, 5,2, 7,0, 10,4, 11,3, 11,9, 13,8, 14,2, 15,3, 15,7, 16,3, 17,6, 18,5, 19,2, 20,1, 20,7, 21,5, 21,8, 22,1, 22,7, 23,4, 25,2, 26,0 и 27,8. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,2\pm 0,2$, $5,2\pm 0,2$, $7,0\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $25,2\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$ и $27,8\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XI цикламата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из

группы, состоящей из 3,2, 7,0, 11,3, 13,8, 15,3, 15,7, 20,7, 21,5 и 21,8. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,2\pm 0,2$, $7,0\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$ и $21,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 17.

Цикламат AP1189, форма XII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189. Кристаллическая форма XII цикламата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 23. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $7,3\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$ и $17,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $16,3\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$ и $22,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,3\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$ и $16,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 23.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из

6,3, 7,3, 9,3, 11,3, 12,7, 13,1, 14,8, 15,3, 16,3, 16,9, 17,9, 19,1, 19,3, 20,1, 22,0, 22,7, 24,1, 24,8, 25,8, 27,1, 28,0 и 29,0. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $7,3\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $12,7\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $28,0\pm 0,2$ и $29,0\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XII цикламата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 7,3, 11,3, 13,1, 14,3, 16,3, 16,9, 17,9, 19,1, 22,0 и 22,7. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 18.

Цикламат AP1189, форма XIII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189. Кристаллическая форма XIII цикламата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 24. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $15,3\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$ и $18,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном

паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,4\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$ и $19,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,6\pm 0,2$, $7,1\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$ и $16,2\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 24.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,3, 5,6, 6,4, 7,1, 7,6, 8,5, 9,4, 9,9, 10,2, 10,5, 10,9, 11,6, 11,9, 12,3, 13,1, 13,3, 13,7, 14,1, 14,6, 15,3, 16,2, 16,7, 17,5, 18,5, 18,7, 19,8, 20,2, 20,6, 21,1, 21,1, 21,3, 21,7, 22,1, 22,6, 22,8, 23,7, 24,1, 24,9, 25,1, 25,7, 26,2, 27,0, 27,7, 28,7, 29,4, 30,0, 30,8, 31,6, 32,4 и 33,6. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,3\pm 0,2$, $5,6\pm 0,2$, $6,4\pm 0,2$, $7,1\pm 0,2$, $7,6\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,2\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $11,6\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $12,3\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,7\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $24,9\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,7\pm 0,2$, $28,7\pm 0,2$, $29,4\pm 0,2$, $30,0\pm 0,2$, $30,8\pm 0,2$, $31,6\pm 0,2$, $32,4\pm 0,2$ и $33,6\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XIII цикламата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,6, 6,4, 7,1, 8,5, 10,5, 13,1, 14,6, 15,3,

16,2, 16,7, 18,5, 18,7, 19,8, 26,2 и 27,0. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,6\pm 0,2$, $6,4\pm 0,2$, $7,1\pm 0,2$, $8,5\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$ и $27,0\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 19.

Безилат AP1189, форма XIV

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189. Кристаллическая форма XIV безилата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 25. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $13,0\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$ и $19,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,2\pm 0,2$ и $18,3\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,3\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$ и $18,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 25.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,2, 8,3, 9,0, 9,9,

10,8, 11,2, 13,0, 13,1, 15,1, 16,0, 16,4, 16,7, 17,3, 18,1, 18,3, 18,7, 19,0, 19,4, 19,9, 20,3, 20,9, 21,3, 21,7, 22,0, 22,8, 23,1, 23,6, 24,8, 25,1, 25,4, 26,3, 26,5, 27,1, 28,1, 28,5, 29,8, 30,4, 31,1, 32,0, 33,2 и 34,1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,2\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $13,1\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,4\pm 0,2$, $26,3\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $28,1\pm 0,2$, $28,5\pm 0,2$, $29,8\pm 0,2$, $30,4\pm 0,2$, $31,1\pm 0,2$, $32,0\pm 0,2$, $33,2\pm 0,2$ и $34,1\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XIV безилата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,3, 9,0, 11,2, 13,0, 15,1, 16,4, 18,3, 18,7 и 19,9. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,3\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$ и $19,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 20.

Оксалат AP1189, форма XV

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189. Кристаллическая форма XV оксалата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 26. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра

(величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $19,5\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$ и $25,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $13,9\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$ и $23,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,2\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$ и $21,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 26.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 7,2, 10,8, 12,1, 13,9, 14,5, 15,0, 15,6, 16,5, 16,8, 17,3, 18,2, 18,5, 19,5, 20,1, 21,7, 22,9, 23,3, 23,8, 24,3, 24,8, 25,8, 27,0, 27,9, 28,6, 29,3, 29,7, 30,2, 32,2 и 32,9. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,2\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $12,1\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $27,0\pm 0,2$, $27,9\pm 0,2$, $28,6\pm 0,2$, $29,3\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$, $30,2\pm 0,2$, $32,2\pm 0,2$ и $32,9\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XV оксалата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 7,2, 10,8, 13,9, 15,6, 19,5, 21,7, 23,3, 23,8 и 25,8. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся в

порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,2\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$ и $25,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 21.

Оксалат AP1189, форма XVI

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189. Кристаллическая форма XVI оксалата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 27. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $17,1\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$ и $19,6\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $15,9\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$ и $27,3\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,5\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$ и $25,4\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 27.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,5, 11,3, 12,1, 13,1, 14,0, 15,3, 15,9, 16,4, 17,1, 17,9, 18,9, 19,6, 20,0, 21,2, 22,0, 22,7, 23,0, 23,4, 24,2, 24,4, 24,8, 25,4, 25,7, 26,3, 27,3, 28,4, 29,9, 30,4, 31,3, 32,2, 33,3, 33,9, 34,3 и 34,9. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата

AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,5±0,2, 11,3±0,2, 12,1±0,2, 13,1±0,2, 14,0±0,2, 15,3±0,2, 15,9±0,2, 16,4±0,2, 17,1±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 19,6±0,2, 20,0±0,2, 21,2±0,2, 22,0±0,2, 22,7±0,2, 23,0±0,2, 23,4±0,2, 24,2±0,2, 24,4±0,2, 24,8±0,2, 25,4±0,2, 25,7±0,2, 26,3±0,2, 27,3±0,2, 28,4±0,2, 29,9±0,2, 30,4±0,2, 31,3±0,2, 32,2±0,2, 33,3±0,2, 33,9±0,2, 34,3±0,2 и 34,9±0,2. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XVI оксалата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,5, 11,3, 15,9, 17,1, 17,9, 19,6, 21,2, 24,2, 24,4, 25,4 и 27,3. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,5±0,2, 11,3±0,2, 15,9±0,2, 17,1±0,2, 17,9±0,2, 19,6±0,2, 21,2±0,2, 24,2±0,2, 24,4±0,2, 25,4±0,2 и 27,3±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 22.

Оксалат AP1189, форма XVII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189. Кристаллическая форма XVII оксалата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 28. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при 6,3±0,2, 10,6±0,2 и 19,8±0,2. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из

11,7±0,2, 12,3±0,2, 18,4±0,2 и 23,8±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 14,1±0,2, 23,5±0,2 и 30,0±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 28.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,3, 8,2, 10,6, 11,7, 12,3, 12,6, 12,9, 13,2, 14,1, 14,2, 15,8, 16,1, 17,1, 17,8, 18,4, 19,0, 19,2, 19,8, 20,3, 20,7, 21,0, 21,4, 21,8, 22,0, 22,3, 22,6, 23,2, 23,5, 23,8, 24,4, 24,8, 25,4, 25,9, 26,1, 26,6, 27,1, 27,5, 27,8, 28,3, 28,7, 29,0, 30,0, 31,1, 33,0, 33,7 и 34,3. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,3±0,2, 8,2±0,2, 10,6±0,2, 11,7±0,2, 12,3±0,2, 12,6±0,2, 12,9±0,2, 13,2±0,2, 14,1±0,2, 14,2±0,2, 15,8±0,2, 16,1±0,2, 17,1±0,2, 17,8±0,2, 18,4±0,2, 19,0±0,2, 19,2±0,2, 19,8±0,2, 20,3±0,2, 20,7±0,2, 21,0±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 22,0±0,2, 22,3±0,2, 22,6±0,2, 23,2±0,2, 23,5±0,2, 23,8±0,2, 24,4±0,2, 24,8±0,2, 25,4±0,2, 25,9±0,2, 26,1±0,2, 26,6±0,2, 27,1±0,2, 27,5±0,2, 27,8±0,2, 28,3±0,2, 28,7±0,2, 29,0±0,2, 30,0±0,2, 31,1±0,2, 33,0±0,2, 33,7±0,2 и 34,3±0,2. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XVII оксалата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,3, 10,6, 11,7, 12,3, 14,1, 18,4, 19,8, 23,5, 23,8 и 30,0. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или

несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,3 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,3 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$ и $30,0 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 23.

Соль AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, форма XVIII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты. Кристаллическая форма XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 29. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $6,5 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$ и $14,8 \pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $13,0 \pm 0,2$, $13,7 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$ и $21,1 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $15,9 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$ и $19,8 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 29.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,1, 6,5, 7,7, 9,4, 9,9, 10,4, 11,0, 11,5, 12,2, 13,0, 13,7, 14,0, 14,3,

14,8, 15,6, 15,9, 16,1, 17,2, 18,1, 18,4, 18,8, 19,8, 21,1, 21,5, 22,2, 22,7, 23,2, 23,8, 25,1, 25,7, 26,1, 27,2, 28,7, 30,1 и 31,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,1±0,2, 6,5±0,2, 7,7±0,2, 9,4±0,2, 9,9±0,2, 10,4±0,2, 11,0±0,2, 11,5±0,2, 12,2±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 14,0±0,2, 14,3±0,2, 14,8±0,2, 15,6±0,2, 15,9±0,2, 16,1±0,2, 17,2±0,2, 18,1±0,2, 18,4±0,2, 18,8±0,2, 19,8±0,2, 21,1±0,2, 21,5±0,2, 22,2±0,2, 22,7±0,2, 23,2±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, 26,1±0,2, 27,2±0,2, 28,7±0,2, 30,1±0,2 и 31,5±0,2. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,5, 11,5, 13,0, 13,7, 14,8, 15,9, 16,1, 18,8, 19,8 и 21,1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,5±0,2, 11,5±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 14,8±0,2, 15,9±0,2, 16,1±0,2, 18,8±0,2, 19,8±0,2 и 21,1±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 24.

Оксоглутарат AP1189, форма XIX

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189. Кристаллическая форма XIX оксоглутарата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 30. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями

рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $16,8\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$ и $23,6\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $13,4\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ и $26,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,1\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$ и $24,2\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 30.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,1, 10,7, 11,8, 12,0, 12,8, 13,2, 13,4, 13,8, 14,0, 15,9, 16,4, 16,8, 17,1, 17,9, 18,3, 19,5, 20,1, 20,8, 21,6, 22,0, 22,9, 23,4, 23,6, 24,1, 24,2, 25,8, 26,5, 26,9, 27,4, 27,9, 28,9, 29,9, 30,3, 30,9, 32,3, 32,6, 33,1, 33,8 и 34,7. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,1\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $11,8\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $14,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $17,1\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, $27,4\pm 0,2$, $27,9\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,9\pm 0,2$, $30,3\pm 0,2$, $30,9\pm 0,2$, $32,3\pm 0,2$, $32,6\pm 0,2$, $33,1\pm 0,2$, $33,8\pm 0,2$ и $34,7\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XIX оксоглутарата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне

одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,1, 10,7, 12,8, 13,2, 13,4, 16,4, 16,8, 20,8, 21,6, 23,4, 23,6, 24,1, 24,2, 26,5 и 26,9. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,1\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $16,4\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$ и $26,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 25.

Соль AP1189 и DL-миндальной кислоты, форма XX

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты. Кристаллическая форма XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 31. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $14,8\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,6\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ и $21,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,3\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$ и $24,8\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся

рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 31.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,3, 9,6, 10,0, 10,7, 10,9, 11,7, 12,0, 12,4, 13,3, 13,9, 14,8, 15,3, 16,0, 16,8, 17,0, 17,3, 17,6, 17,9, 18,5, 19,1, 19,8, 20,2, 20,7, 21,2, 21,5, 21,8, 22,9, 24,2, 24,5, 24,8, 25,5, 26,4, 26,9, 27,1, 27,5, 28,1, 28,4, 29,7, 30,3, 31,2, 32,4, 32,8, 33,1, 33,5, 34,4 и 34,7. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,3\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,5\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,5\pm 0,2$, $28,1\pm 0,2$, $28,4\pm 0,2$, $29,7\pm 0,2$, $30,3\pm 0,2$, $31,2\pm 0,2$, $32,4\pm 0,2$, $32,8\pm 0,2$, $33,1\pm 0,2$, $33,5\pm 0,2$, $34,4\pm 0,2$ и $34,7\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,3, 9,6, 10,0, 12,4, 13,3, 14,8, 16,0, 16,8, 17,9, 19,1, 21,2, 21,5, 24,2, 24,8 и 25,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,3\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $17,9\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном

паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 26.

Соль AP1189 и DL-миндальной кислоты, форма XXI

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты. Кристаллическая форма XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 32. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $5,4 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XXI of AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,8 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$, $18,1 \pm 0,2$ и $21,1 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,7 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$ и $25,4 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 32.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,4, 9,8, 10,0, 11,2, 11,5, 11,8, 12,7, 13,5, 14,4, 15,0, 15,5, 15,7, 15,8, 16,6, 17,2, 18,1, 19,6, 20,2, 20,7, 21,1, 21,7, 22,6, 23,3, 23,6, 24,6, 25,4, 26,1, 27,0, 27,3, 28,7, 29,0, 29,8, 30,4, 30,7, 31,2, 32,8, 33,5, 34,0 и 34,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,4 \pm 0,2$, $9,8 \pm 0,2$,

10,0±0,2, 11,2±0,2, 11,5±0,2, 11,8±0,2, 12,7±0,2, 13,5±0,2, 14,4±0,2, 15,0±0,2, 15,5±0,2, 15,7±0,2, 15,8±0,2, 16,6±0,2, 17,2±0,2, 18,1±0,2, 19,6±0,2, 20,2±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 21,7±0,2, 22,6±0,2, 23,3±0,2, 23,6±0,2, 24,6±0,2, 25,4±0,2, 26,1±0,2, 27,0±0,2, 27,3±0,2, 28,7±0,2, 29,0±0,2, 29,8±0,2, 30,4±0,2, 30,7±0,2, 31,2±0,2, 32,8±0,2, 33,5±0,2, 34,0±0,2 и 34,5±0,2. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,4, 9,8, 10,0, 12,7, 13,5, 16,6, 18,1, 21,1, 21,7, 24,6 и 25,4. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,4±0,2, 9,8±0,2, 10,0±0,2, 12,7±0,2, 13,5±0,2, 16,6±0,2, 18,1±0,2, 21,1±0,2, 21,7±0,2, 24,6±0,2 и 25,4±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 27.

Соль AP1189 и гиппуровой кислоты, форма XXII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты. Кристаллическая форма XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 33. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при 20,1±0,2, 24,1±0,2 и 24,5±0,2. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из

10,9±0,2, 11,5±0,2, 14,4±0,2, 14,9±0,2 и 18,1±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,6±0,2, 14,1±0,2 и 15,5±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты характеризующаяся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 33.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,6, 9,6, 9,8, 10,9, 11,5, 11,8, 12,7, 13,3, 13,8, 14,1, 14,4, 14,9, 15,5, 16,4, 17,5, 18,1, 19,5, 20,1, 20,7, 21,0, 22,0, 22,4, 22,8, 23,1, 24,1, 24,5, 25,3, 25,8, 27,1, 28,1 и 29,1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,6±0,2, 9,6±0,2, 9,8±0,2, 10,9±0,2, 11,5±0,2, 11,8±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 13,8±0,2, 14,1±0,2, 14,4±0,2, 14,9±0,2, 15,5±0,2, 16,4±0,2, 17,5±0,2, 18,1±0,2, 19,5±0,2, 20,1±0,2, 20,7±0,2, 21,0±0,2, 22,0±0,2, 22,4±0,2, 22,8±0,2, 23,1±0,2, 24,1±0,2, 24,5±0,2, 25,3±0,2, 25,8±0,2, 27,1±0,2, 28,1±0,2 и 29,1±0,2. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 9,6, 10,9, 11,5, 14,1, 14,4, 14,9, 15,5, 18,1, 20,1, 24,1 и 24,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из

9,6±0,2, 10,9±0,2, 11,5±0,2, 14,1±0,2, 14,4±0,2, 14,9±0,2, 15,5±0,2, 18,1±0,2, 20,1±0,2, 24,1±0,2 и 24,5±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 28.

Соль AP1189 и муравьиной кислоты, форма XXIII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189. Кристаллическая форма XXIII формиата AP1189 характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 34. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при 13,3±0,2, 15,1±0,2 и 25,6±0,2. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 17,3±0,2, 18,9±0,2, 21,8±0,2 и 23,6±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 12,2±0,2, 20,6±0,2, 22,8±0,2, 28,9±0,2 и 29,2±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 34.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 7,4, 10,4, 10,6, 12,2, 13,3, 14,1, 15,1, 15,2, 16,8, 17,3, 18,0, 18,5, 18,8, 18,9, 19,1, 20,6, 20,9, 21,4, 21,8, 22,3, 22,6, 22,8, 23,1, 23,6, 24,0, 24,5, 24,9, 25,6, 26,8, 27,1, 27,6, 28,1, 28,6, 28,9, 29,2, 30,5, 30,9, 31,7, 32,2, 32,7, 33,1 и 34,0. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими

линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,4\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $24,9\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,8\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,1\pm 0,2$, $28,6\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$, $29,2\pm 0,2$, $30,5\pm 0,2$, $30,9\pm 0,2$, $31,7\pm 0,2$, $32,2\pm 0,2$, $32,7\pm 0,2$, $33,1\pm 0,2$ и $34,0\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXIII формиата AP1189 по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,2$, $13,3$, $15,1$, $17,3$, $18,9$, $20,6$, $21,8$, $22,8$, $23,6$, $25,6$, $28,9$ и $29,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,2\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $17,3\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $28,9\pm 0,2$ и $29,2\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 29.

Соль AP1189 и L-молочной кислоты, форма XXIV

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты. Кристаллическая форма XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 35. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $3,8\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$ и $11,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном

паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,7 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ и $27,5 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $15,4 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$ и $25,3 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 35.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,8, 7,7, 9,9, 11,9, 13,6, 14,0, 14,2, 14,7, 15,4, 15,8, 18,0, 18,3, 18,7, 19,3, 19,8, 20,2, 20,4, 20,7, 20,9, 21,4, 21,6, 22,4, 22,6, 23,0, 23,3, 23,7, 23,9, 25,3, 25,9, 27,5, 27,8, 28,5, 28,7, 29,6, 30,0, 30,4, 31,4, 31,8, 33,1 и 33,6. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,8 \pm 0,2$, $7,7 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,9 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $14,0 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $15,4 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $23,7 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$, $25,9 \pm 0,2$, $27,5 \pm 0,2$, $27,8 \pm 0,2$, $28,5 \pm 0,2$, $28,7 \pm 0,2$, $29,6 \pm 0,2$, $30,0 \pm 0,2$, $30,4 \pm 0,2$, $31,4 \pm 0,2$, $31,8 \pm 0,2$, $33,1 \pm 0,2$ и $33,6 \pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,8, 7,7, 9,9, 11,9, 15,4, 23,0, 23,9, 25,3 и 27,5. Один вариант осуществления настоящего

раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,8\pm 0,2$, $7,7\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,4\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$ и $27,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 30.

Соль AP1189 и DL-молочной кислоты, форма XXV

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты. Кристаллическая форма XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 36. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $9,8\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$ и $23,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $7,6\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$ и $25,6\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 36.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра

(величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,8, 7,6, 9,8, 11,9, 13,7, 14,1, 14,3, 15,3, 15,8, 18,2, 18,6, 19,2, 19,8, 20,5, 21,0, 21,3, 21,5, 22,5, 22,7, 22,9, 23,3, 23,6, 23,9, 25,0, 25,6, 26,1, 27,6, 28,7, 29,4, 29,6, 29,8, 30,2, 30,6, 31,6, 32,0 и 34,1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,8\pm 0,2$, $7,6\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,7\pm 0,2$, $29,4\pm 0,2$, $29,6\pm 0,2$, $29,8\pm 0,2$, $30,2\pm 0,2$, $30,6\pm 0,2$, $31,6\pm 0,2$, $32,0\pm 0,2$ и $34,1\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,8, 7,6, 9,8, 11,9, 15,3, 23,3, 23,9, 25,6 и 27,6. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,8\pm 0,2$, $7,6\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 31.

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, форма XXVI

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты. Кристаллическая форма XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 37. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли

AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $8,3\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,8\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$ и $27,1\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,2\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $28,8\pm 0,2$ и $29,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 37.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,2, 6,3, 8,3, 8,7, 9,8, 10,1, 10,5, 12,8, 13,6, 14,4, 15,1, 15,9, 16,2, 17,1, 17,5, 18,0, 18,3, 19,0, 19,8, 20,2, 20,5, 21,0, 21,4, 21,7, 21,9, 23,0, 23,6, 24,1, 24,5, 25,0, 26,0, 26,5, 27,1, 27,6, 28,2, 28,8, 29,5, 30,6, 31,4, 32,3 и 33,8. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,2\pm 0,2$, $6,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $9,8\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $17,1\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $28,8\pm 0,2$, $29,5\pm 0,2$, $30,6\pm 0,2$, $31,4\pm 0,2$, $32,3\pm 0,2$ и $33,8\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризуемым по высокой относительной интенсивности и/или по

характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из 3,2, 8,3, 8,7, 12,8, 14,4, 15,1, 15,9, 16,2, 19,0, 19,8, 21,9, 27,1, 28,8 и 29,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $3,2\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $8,7\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $28,8\pm 0,2$ и $29,5\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 32.

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, форма XXVII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты. Кристаллическая форма XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 38. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $14,1\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$ и $25,0\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $16,9\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $27,1\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$ и $28,7\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $14,3\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$ и $26,5\pm 0,2$. Один вариант

осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 38.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,3, 10,1, 10,8, 12,6, 12,7, 13,5, 14,1, 14,3, 14,7, 15,1, 15,3, 15,7, 16,5, 16,7, 16,9, 17,4, 18,0, 18,3, 18,7, 18,9, 19,3, 19,6, 20,1, 20,2, 20,5, 20,9, 21,3, 21,7, 22,1, 22,6, 23,2, 24,0, 24,4, 25,0, 25,6, 26,0, 26,5, 26,8, 27,1, 27,6, 28,2, 28,7, 29,0, 29,4, 29,7, 30,5, 31,3, 32,0, 33,0 и 34,1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,0 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $26,8 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $27,6 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $28,7 \pm 0,2$, $29,0 \pm 0,2$, $29,4 \pm 0,2$, $29,7 \pm 0,2$, $30,5 \pm 0,2$, $31,3 \pm 0,2$, $32,0 \pm 0,2$, $33,0 \pm 0,2$ и $34,1 \pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,3, 10,1, 14,1, 14,3, 14,7, 15,1, 16,9, 17,4, 21,7, 22,1, 22,6, 25,0, 25,6, 26,5, 27,1, 28,2 и 28,7. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,3 \pm 0,2$, $10,1 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $21,7 \pm 0,2$, $22,1 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $26,5 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$ и

28,7±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 33.

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, форма XXVIII

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты. Кристаллическая форма XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 91. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при 14,2±0,2, 16,9±0,2 и 24,5±0,2. Один вариант осуществления относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,3±0,2, 15,2±0,2, 20,9±0,2 и 21,9±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 8,9±0,2, 10,1±0,2, 12,6±0,2, 17,4±0,2, 19,1±0,2, 20,6±0,2 и 28,4±0,2. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 91.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 6,3, 8,9, 10,1, 10,4, 10,7, 12,6, 13,4, 13,8, 14,2, 15,2, 15,6, 16,5, 16,9, 17,4, 18,2, 19,1, 19,8, 20,2, 20,6, 20,9, 21,7, 21,9, 22,5, 23,0, 23,6, 23,8, 24,5, 24,9, 25,3, 26,1, 27,2, 27,8, 28,4, 29,3, 29,6, 30,5, 31,0, 31,4, 32,4, 33,6 и 34,3. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и

глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,3\pm 0,2$, $8,9\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $14,2\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,6\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,5\pm 0,2$, $24,9\pm 0,2$, $25,3\pm 0,2$, $26,1\pm 0,2$, $27,2\pm 0,2$, $27,8\pm 0,2$, $28,4\pm 0,2$, $29,3\pm 0,2$, $29,6\pm 0,2$, $30,5\pm 0,2$, $31,0\pm 0,2$, $31,4\pm 0,2$, $32,4\pm 0,2$, $33,6\pm 0,2$ и $34,3\pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $6,3$, $8,9$, $10,1$, $12,6$, $14,2$, $15,2$, $16,9$, $17,4$, $19,1$, $20,6$, $20,9$, $21,9$, $24,5$ и $28,4$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 34.

Соль AP1189 и адипиновой кислоты, форма XXIX

Настоящее раскрытие относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты. Кристаллическая форма XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты характеризуется XRPD-дифрактограммой, представленной на Фиг. 39. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $13,4\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$. Один

вариант осуществления относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $17,6 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $25,4 \pm 0,2$ и $27,1 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,2 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $21,4 \pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием Cu K_α излучения, в соответствии с Фиг. 39.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,2, 10,5, 11,2, 12,7, 13,4, 14,5, 15,3, 15,8, 17,1, 17,6, 18,0, 18,8, 19,2, 20,5, 21,0, 21,4, 22,4, 22,8, 23,0, 23,5, 23,9, 24,4, 24,8, 25,4, 25,5, 26,1, 26,3, 27,1, 27,5, 28,1, 28,9, 29,5, 30,6, 32,2, 33,9 и 34,5. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,2 \pm 0,2$, $10,5 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $12,7 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $17,1 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$, $23,9 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, 24,8, 25,4, 25,5, 26,1, 26,3, 27,1, 27,5, 28,1, 28,9, 29,5, 30,6, 32,2, 33,9 и $34,5 \pm 0,2$. Может быть полезно идентифицировать кристаллическую форму XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты по линиям рентгеновского спектра (величины 2-тета), характеризующимся по высокой относительной интенсивности и/или по характеристическим линиям рентгеновского спектра. Таким образом, один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 5,2, 13,4, 14,5,

17,6, 19,2, 21,4, 23,5, 25,4, 25,5 и 27,1. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,2\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $21,4\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $25,4\pm 0,2$, $25,5\pm 0,2$ и $27,1\pm 0,2$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из значений 2-тета, перечисленных в Таблице 35.

Дополнительная охарактеризация кристаллических форм

Соли AP1189, представленные в настоящем документе, могут быть дополнительно охарактеризованы по температурам начала перехода, которыми они характеризуются при оценке методом дифференциальной сканирующей калориметрии.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 185 и 199 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 192 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 8. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 8. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 192 ± 7 °C, например 192 ± 6 °C, например 192 ± 5 °C, например 192 ± 4 °C, например 192 ± 3 °C, например 192 ± 2 °C, например 192 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 187 и 201 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 194 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 13. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 13. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 195 ± 7 °С, например 195 ± 6 °С, например 195 ± 5 °С, например 195 ± 4 °С, например 195 ± 3 °С, например 195 ± 2 °С, например 195 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 227 и 241 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 234 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 11. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 11. Один вариант

осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме С тозилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 234 ± 7 °С, например 234 ± 6 °С, например 234 ± 5 °С, например 234 ± 4 °С, например 234 ± 3 °С, например 234 ± 2 °С, например 234 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 208 и 222 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 215 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 12. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 12. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме D фумарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 215 ± 7 °С, например 215 ± 6 °С, например 215 ± 5 °С, например 215 ± 4 °С, например 215 ± 3 °С, например 215 ± 2 °С, например 215 ± 1 °С.

Определенные соли, раскрытые в настоящем документе, характеризуются более чем одной температурой начала перехода, например, двумя температурами начала перехода. Указанные соли могут быть охарактеризованы по любой из их температур начала перехода по отдельности, или в виде комбинаций температур начала перехода.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 80 и 94 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 87 °С.

Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 40. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 40. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала $87\pm 7\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $87\pm 6\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $87\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $87\pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $87\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $87\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $87\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 180 и $194\text{ }^{\circ}\text{C}$. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной $187\text{ }^{\circ}\text{C}$. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 40. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 40. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала $187\pm 7\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $187\pm 6\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $187\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $187\pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $187\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $187\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $187\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 81. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 81.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 200 и 214 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 207 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 41. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 41. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 207 ± 7 °C, например 207 ± 6 °C, например 207 ± 5 °C, например 207 ± 4 °C, например 207 ± 3 °C, например 207 ± 2 °C, например 207 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 71 и 85 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 78 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия

относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 82. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 82. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 78 ± 7 °C, например 78 ± 6 °C, например 78 ± 5 °C, например 78 ± 4 °C, например 78 ± 3 °C, например 78 ± 2 °C, например 78 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 144 и 158 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 151 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 82. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 82. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 151 ± 7 °C, например 151 ± 6 °C, например 151 ± 5 °C, например 151 ± 4 °C, например 151 ± 3 °C, например 151 ± 2 °C, например 151 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 218 и 232 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII

эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной $225\text{ }^{\circ}\text{C}$. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 42. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 42. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала $225\pm 7\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $225\pm 6\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $225\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $225\pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $225\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $225\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $225\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 201 и $215\text{ }^{\circ}\text{C}$. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной $208\text{ }^{\circ}\text{C}$. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 43. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 43. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме VIII эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала $208\pm 7\text{ }^{\circ}\text{C}$,

например 208 ± 6 °С, например 208 ± 5 °С, например 208 ± 4 °С, например 208 ± 3 °С, например 208 ± 2 °С, например 208 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 52 и 66 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 59 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 44. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 44. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 59 ± 7 °С, например 59 ± 6 °С, например 59 ± 5 °С, например 59 ± 4 °С, например 59 ± 3 °С, например 59 ± 2 °С, например 59 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 144 и 158 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 151 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 44. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при

дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 44. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IX эдизилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 151 ± 7 °C, например 151 ± 6 °C, например 151 ± 5 °C, например 151 ± 4 °C, например 151 ± 3 °C, например 151 ± 2 °C, например 151 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189 характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 172 и 186 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189 характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 179 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189 характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 45. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 45. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме X нитрата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 179 ± 7 °C, например 179 ± 6 °C, например 179 ± 5 °C, например 179 ± 4 °C, например 179 ± 3 °C, например 179 ± 2 °C, например 179 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 123 и 137 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 130 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой

начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 46. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 46. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XI цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 130 ± 7 °C, например 130 ± 6 °C, например 130 ± 5 °C, например 130 ± 4 °C, например 130 ± 3 °C, например 130 ± 2 °C, например 130 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 131 и 145 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 138 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 47. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 47. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 138 ± 7 °C, например 138 ± 6 °C, например 138 ± 5 °C, например 138 ± 4 °C, например 138 ± 3 °C, например 138 ± 2 °C, например 138 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 134 и 148 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей

калориметрии температурой начала перехода, по существу равной $141\text{ }^{\circ}\text{C}$. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 83. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 83. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIII цикламата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала $141\pm 7\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $141\pm 6\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $141\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $141\pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $141\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $141\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $141\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 219 и $223\text{ }^{\circ}\text{C}$. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной $216\text{ }^{\circ}\text{C}$. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 48. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 48. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала $216\pm 7\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $216\pm 6\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $216\pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $216\pm 4\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $216\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $216\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, например $216\pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой пика от 204 и 218 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой пика, по существу равной 211 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру пика оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой пика, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 49. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 49. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой пика, лежащей в пределах интервала 211±7 °С, например 211±6 °С, например 211±5 °С, например 211±4 °С, например 211±3 °С, например 211±2 °С, например 211±1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 200 и 214 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 207 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 50. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 50. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме

XVI оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 207 ± 7 °С, например 207 ± 6 °С, например 207 ± 5 °С, например 207 ± 4 °С, например 207 ± 3 °С, например 207 ± 2 °С, например 207 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 51. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 51.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 198 и 212 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 205 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 52. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 52. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 205 ± 7 °С, например 205 ± 6 °С, например 205 ± 5 °С, например 205 ± 4 °С, например 205 ± 3 °С, например 205 ± 2 °С, например 205 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной

сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 74 и 88 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 81 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 53. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 53. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 81 ± 7 °С, например 81 ± 6 °С, например 81 ± 5 °С, например 81 ± 4 °С, например 81 ± 3 °С, например 81 ± 2 °С, например 81 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 103 и 117 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 110 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 54. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 54. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли

AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 110 ± 7 °C, например 110 ± 6 °C, например 110 ± 5 °C, например 110 ± 4 °C, например 110 ± 3 °C, например 110 ± 2 °C, например 110 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и миндальной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 55. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXI соли AP1189 и миндальной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 55.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 132 и 146 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 139 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 56. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 56. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 139 ± 7 °C, например 139 ± 6 °C, например 139 ± 5 °C, например 139 ± 4 °C, например 139 ± 3 °C, например 139 ± 2 °C, например 139 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся при дифференциальной

сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 162 и 176 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 169 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 84. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 84. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIII формиата AP1189, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 169 ± 7 °С, например 169 ± 6 °С, например 169 ± 5 °С, например 169 ± 4 °С, например 169 ± 3 °С, например 169 ± 2 °С, например 169 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 182 и 196 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 189 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 85. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 85. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIV соли AP1189 и

L-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 189 ± 7 °С, например 189 ± 6 °С, например 189 ± 5 °С, например 189 ± 4 °С, например 189 ± 3 °С, например 189 ± 2 °С, например 189 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 191 и 205 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 198 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 86. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 86. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 198 ± 7 °С, например 198 ± 6 °С, например 198 ± 5 °С, например 198 ± 4 °С, например 198 ± 3 °С, например 198 ± 2 °С, например 198 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 102 и 116 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 109 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся

при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 87. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 87. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 109 ± 7 °C, например 109 ± 6 °C, например 109 ± 5 °C, например 109 ± 4 °C, например 109 ± 3 °C, например 109 ± 2 °C, например 109 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 153 и 167 °C. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 160 °C. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °C/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 87. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 87. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 160 ± 7 °C, например 160 ± 6 °C, например 160 ± 5 °C, например 160 ± 4 °C, например 160 ± 3 °C, например 160 ± 2 °C, например 160 ± 1 °C.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 156

и 170 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 163 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 88. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 88. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 163 ± 7 °С, например 163 ± 6 °С, например 163 ± 5 °С, например 163 ± 4 °С, например 163 ± 3 °С, например 163 ± 2 °С, например 163 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 138 и 152 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 145 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 89. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 89. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и

глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 145 ± 7 °С, например 145 ± 6 °С, например 145 ± 5 °С, например 145 ± 4 °С, например 145 ± 3 °С, например 145 ± 2 °С, например 145 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 153 и 167 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 160 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 89. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 89. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 160 ± 7 °С, например 160 ± 6 °С, например 160 ± 5 °С, например 160 ± 4 °С, например 160 ± 3 °С, например 160 ± 2 °С, например 160 ± 1 °С.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 176 и 190 °С. Один конкретный вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 183 °С. Согласно дополнительному варианту осуществления, температуру начала перехода оценивают при использовании скорости нагрева, равной 10 °С/мин. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся

при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, представленной в настоящем документе в примерах, в особенности в примере 4, и/или на представленных в настоящем документе фигурах, в особенности на Фиг. 90. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии термограммой в соответствии с Фиг. 90. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, лежащей в пределах интервала 183 ± 7 °C, например 183 ± 6 °C, например 183 ± 5 °C, например 183 ± 4 °C, например 183 ± 3 °C, например 183 ± 2 °C, например 183 ± 1 °C.

Соли AP1189, раскрытые в настоящем документе, могут быть дополнительно идентифицированы по их FT-IR-спектрам. FT-IR-спектры могут быть получены, как описано в Примере 13. FT-IR-спектры приводятся в виде пиков, соответствующих характерным волновым числам, представленным в см^{-1} . Хотя пики представлены в настоящем документе с некоторой степенью неопределенности, следует понимать, что точность измерения FT-IR-спектров обычно составляет ± 1 , ± 2 или ± 3 см^{-1} . Соответственно, любой представленный в настоящем документе пик следует интерпретировать, как обладающий точностью, составляющей ± 1 , ± 2 или ± 3 см^{-1} .

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 57. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме III нападизилата AP1189, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 45.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 58. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме IV нападизилата AP1189, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 46.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 59. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме V эзилата AP1189, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 47.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 67. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIV безилата AP1189, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 55.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 68. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XV оксалата AP1189, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 56.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 69. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVI оксалата AP1189, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 57.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 70. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVII оксалата AP1189, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 58.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 71. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 59.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 72. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 60.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся FT-IR-спектром, представленным на Фигуре 73. Один вариант осуществления настоящего раскрытия

относится к кристаллической форме XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в FT-IR-спектре пиками, представленными в Таблице 68.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А соли AP1189 и уксусной кислоты, характеризующейся IR-спектром, представленным на Фигуре 92.

Свойства кристаллических форм

Настоящее раскрытие относится к солям AP1189, обладающим высокой растворимостью. Следует понимать, что если в контексте настоящего раскрытия рассматривается растворимость, то предпочтительно подразумевается растворимость в водном растворе. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, растворимость рассматривается в водной среде. Более конкретно, как представлено в примерах в настоящем документе, было обнаружено, что кристаллическая форма А ацетата AP1189 обладает высокой растворимостью при pH 1,2. По аналогии было обнаружено, что кристаллическая форма В сукцината AP1189 обладает высокой растворимостью при pH 1,2-1,3. Целью настоящего раскрытия является предоставление кристаллических форм солей AP1189, обладающих высокой растворимостью при низких значениях pH, поскольку это улучшает эффективность всасывания AP1189 *in vivo* после введения субъекту, такого как пероральное введение субъекту.

Высокая растворимость солей AP1189 не является данностью, как представлено в примерах в настоящем документе. Например, было обнаружено, что как тозилат AP1189, так и fumarat AP1189, обладают низкой растворимостью при низких значениях pH, например при pH 1,2-1,3.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к соли AP1189, обладающей растворимостью при pH 1,2, равной по меньшей мере 10 мМ, например по меньшей мере 15 мМ, например по меньшей мере 20 мМ, например по меньшей мере 25 мМ, например по меньшей мере 30 мМ, например по меньшей мере 35 мМ.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, обладающей растворимостью при pH 1,2, равной по меньшей мере 100 мМ, например по меньшей мере 110 мМ, например по меньшей мере 120 мМ.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, обладающей растворимостью при pH 1,2, равной по меньшей мере 20 мМ, например по меньшей мере 25 мМ, например по меньшей мере 30 мМ, например по меньшей мере 35 мМ.

Растворимость соединения может быть оценена путем добавления избытка соединения к такому объему растворителя, что некоторое количество соединения не

растворяется, а затем выделения не растворившегося соединения и измерения его количества. В качестве альтернативы, растворимость соединения может быть оценена путем добавления избытка соединения к такому объему растворителя, что некоторое количество соединения не растворяется, а затем измерения количества соединения в растворе. Измерение количества соединения в растворе может быть осуществлено с использованием любого подходящего способа, такого как HPLC, титрование или спектрометрия.

Способы получения солей AP1189

Соли AP1189 могут быть получены, как раскрыто в настоящем документе.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения ацетата AP1189 в кристаллической форме А, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание AP1189 и уксусной кислоты в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение ацетат AP1189 в кристаллической форме А из упомянутой смеси.

Используемый в настоящем документе термин «смесь» может означать раствор или взвесь одного или нескольких твердых веществ в растворителе или в смеси растворителей. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, смесь представляет собой раствор, в котором растворенное вещество или растворенные вещества по существу полностью растворены. Согласно одному варианту осуществления, смесь представляет собой взвесь, в которой одно или несколько растворенных веществ лишь частично растворены, а оставшиеся часть или части растворенного вещества или растворенных веществ не растворены.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения ацетата AP1189 в кристаллической форме А, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание AP1189 и ацетатной соли в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение ацетата AP1189 в кристаллической форме А из упомянутой смеси.

Согласно одному варианту осуществления, ацетатная соль представляет собой ацетат аммония или ацетатную соль металла, такую как ацетат натрия, ацетат лития, ацетат магния, ацетат калия или ацетат кальция.

Согласно одному варианту осуществления, способ дополнительно включает в себя добавление на стадии i кислоты, такой как органическая кислота или неорганическая кислота.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения ацетата AP1189 в кристаллической форме А, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание ацетата AP1189 в растворителе с формированием композиции; и
- ii. выделение ацетата AP1189 в кристаллической форме А из упомянутой композиции.

Согласно одному варианту осуществления, такой способ эффективен при преобразовании ацетата AP1189 не в кристаллической форме А до ацетата AP1189 в кристаллической форме А.

Используемый в настоящем документе термин «композиция» может означать раствор или взвесь одного твердого вещества в растворителе или в смеси растворителей. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, композиция представляет собой раствор, в котором растворенное вещество по существу полностью растворено. Согласно одному варианту осуществления, композиция представляет собой взвесь, в которой растворенное вещество лишь частично растворено, а оставшаяся часть растворенного вещества не растворена. Композиция может дополнительно содержать одно или несколько других средств или реагентов, которые могут быть растворены или могут быть лишь частично растворены. Такие другие средства включают в себя без ограничения поверхностно-активные вещества, детергенты, кислоты, основания, сахара, соли, биомолекулы, биологически активные вещества и другие вспомогательные вещества, такие как фармацевтические вспомогательные вещества.

Настоящее раскрытие также относится к нетвердым композициям, например к жидким композициям, гелевым композициям, пастам, кремам или мазям, полученным из кристаллических форм, раскрытых в настоящем документе. Один вариант осуществления относится к жидкой композиции, гелевой композиции, пасте, креме или мази, полученным из кристаллической формы, раскрытой в настоящем документе. Один конкретный вариант осуществления относится к жидкой композиции, полученной из кристаллической формы, раскрытой в настоящем документе, и растворителя. Согласно конкретному варианту осуществления, растворитель является водным. Согласно одному варианту осуществления, настоящее раскрытие относится к способу приготовления жидкой композиции, гелевой композиции, пасты, крема или мази, причем упомянутый способ включает в себя смешивание кристаллической формы, раскрытой в настоящем документе, и одного или нескольких дополнительных средств. Один конкретный вариант осуществления относится к способу приготовления жидкой композиции, причем упомянутый способ включает в себя смешивание кристаллической формы, раскрытой в

настоящем документе, и растворителя. Согласно дополнительному варианту осуществления, растворитель является водным.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание 3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-пропаналя, аминогуанидина или его соли и уксусной кислоты или ее соли в растворителе, и
- ii. выделение ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А из упомянутой композиции.

Любой из агентов, представленных выше на стадии i, может быть получен из предшественника *in situ*.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. получение N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина или соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния,
- ii. введение ацетата в качестве противоиона с использованием ионообмена, и
- iii. выделение ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения сукцината AP1189 в кристаллической форме В, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание AP1189 и янтарной кислоты в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение сукцината AP1189 в кристаллической форме В из смеси.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения сукцината AP1189 в кристаллической форме В, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание соли AP1189 и янтарной кислоты в растворителе с формированием смеси, и
- ii. выделение сукцината AP1189 в кристаллической форме В из смеси.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. смешивание $3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-пропаналя}$, аминогуанидина или его соли и янтарной кислоты или ее соли в растворителе, и
- ii. выделение сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В из упомянутой композиции.

Любой из агентов, представленных выше на стадии i, может быть получен из предшественника *in situ*.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В, причем упомянутый способ включает в себя:

- i. получение $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина или соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- ii. введение сукцината в качестве противоиона с использованием ионообмена, и
- iii. выделение сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В.

Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, растворитель представляет собой протонный или полярный апротонный растворитель. Согласно одному варианту осуществления, растворитель выбран из группы, состоящей из 1,4-диоксана, метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, ацетона, ацетонитрила, анизол, изопропилацетата, метилэтикетона, воды и этилацетата.

Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, смесь или композицию нагревают по меньшей мере один раз перед стадией выделения. Согласно одному варианту осуществления, смесь или композицию нагревают и охлаждают циклами перед стадией выделения. Согласно одному варианту осуществления, смесь или композицию нагревают и охлаждают циклами продолжительностью до 72 часов перед стадией выделения. Согласно одному варианту осуществления, смесь или композицию нагревают и охлаждают циклами продолжительностью от 15 мин до 72 часов перед стадией выделения. Согласно одному варианту осуществления, один цикл включает в себя нагревание смеси или композиции по меньшей мере до первой пороговой температуры, поддерживание температуры выше упомянутой первой пороговой температуры в течение

первого отрезка времени, затем охлаждение смеси или композиции до температуры ниже второй пороговой температуры и поддержание температуры ниже упомянутой второй пороговой температуры в течение второго отрезка времени. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, цикл проводят от 1 до 200 раз. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, первая пороговая температура составляет 30 °С, например 35 °С, например 40 °С, например 45 °С, например 50 °С, например 55 °С, например 60 °С, например 65 °С, например 70 °С, например 75 °С, например 80 °С. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, вторая пороговая температура составляет 30 °С, например 25 °С, например 20 °С, например 15 °С, например 10 °С, например 7 °С, например 5 °С. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, первый и/или второй отрезок времени составляет от 1 до 2 мин, например от 2 до 5 мин, например от 5 до 10 мин, например от 10 до 20 мин, например от 20 до 30 мин, например от 30 до 40 мин, например от 40 до 50 мин, например от 50 до 60 мин, например от 1 часа до 1,5 часов, например от 1,5 до 2 часов, например от 2 до 3 часов, например от 3 до 4 часов, например от 4 до 5 часов, например от 5 до 6 часов, например от 6 до 7 часов, например от 7 до 8 часов. Согласно одному варианту осуществления, первый и второй отрезки времени являются одинаковыми. Согласно одному варианту осуществления, первый и второй отрезки являются разными. Согласно одному варианту осуществления, первый отрезок времени является различным для каждого цикла. Согласно одному варианту осуществления, второй отрезок времени является различным для каждого цикла.

Согласно одному варианту осуществления, нагревание осуществляется приблизительно до 40 °С.

Согласно одному варианту осуществления, охлаждение осуществляется приблизительно до 20 °С.

Согласно одному варианту осуществления, способ дополнительно включает в себя стадию добавления антирастворителя к смеси или композиции перед стадией выделения. Согласно одному варианту осуществления, антирастворитель представляет собой неполярный апротонный растворитель. Согласно одному варианту осуществления, антирастворитель выбран из группы, состоящей из *трет*-бутилметилового эфира, ТНФ и ацетона и смесей, содержащих *трет*-бутилметилвый эфир, ТНФ или ацетон. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, антирастворитель представляет собой воду.

Выделение кристаллов может проводиться с использованием соответствующих средств. Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, выделение

проводится с использованием фильтрации, центрифугирования и/или выпаривания растворителя или растворителей. Согласно одному варианту осуществления, используется способ медленного упаривания. Согласно одному варианту осуществления, используется способ быстрого упаривания. Согласно одному варианту осуществления, упаривание проводят с использованием сушки распылением. Согласно одному варианту осуществления, упаривание проводят с использованием сушки в псевдооживленном слое, сублимационной сушки, вакуумной сушки, сушки во вращающемся барабане, ротационного выпаривания и/или тонкопленочной сушки. Согласно одному варианту осуществления, сушку проводят с использованием кондуктивной (контактной) сушилки, включая полочные сушилки, центробежные конические сушилки, барабанные сушилки и лопастные сушилки. Согласно дополнительному варианту осуществления, сушку проводят с использованием газа-носителя.

Согласно одному варианту осуществления настоящего раскрытия, одно или несколько значений pK_a , например по меньшей мере одно значение pK_a , кислоты, соответствующей противоиону соли AP1189, приблизительно равно или меньше значения pK_a янтарной кислоты и/или уксусной кислоты. В качестве примера, «кислота, соответствующая противоиону фумарата AP1189» представляет собой фумаровую кислоту. Значение pK_a уксусной кислоты составляет 4,756. Значение pK_a , соответствующее первой стадии диссоциации янтарной кислоты, составляет 4,2. Значение pK_a , соответствующее второй стадии диссоциации янтарной кислоты, составляет 5,6. Соответственно, согласно одному варианту осуществления, значение pK_a , кислоты, соответствующей противоиону соли AP1189, приблизительно равно или ниже чем 4,756. Согласно другому варианту осуществления, значение pK_a , кислоты, соответствующей противоиону соли AP1189, приблизительно равно или ниже чем 4,2 и/или 5,6.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, полученной способом, раскрытым в настоящем документе.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме В сукцината AP1189, полученной способом, раскрытым в настоящем документе.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения кристаллической формы А ацетата AP1189, раскрытой в настоящем документе, где способ дополнительно включает в себя добавление затравочного кристалла кристаллической формы А ацетата AP1189 перед стадией выделения. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу получения кристаллической формы В сукцината AP1189, раскрытой в настоящем документе, где способ

дополнительно включает в себя добавление затравочного кристалла кристаллической формы В сукцината AP1189 перед стадией выделения.

Фармацевтические композиции

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму А ацетата AP1189, раскрытую в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллическую форму В сукцината AP1189, раскрытую в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотрены состав для перорального применения, фармацевтическая композиция или стандартная лекарственная форма, содержащие кристаллическую форму А ацетата AP1189, раскрытую в настоящем документе, или кристаллическую форму В сукцината AP1189, раскрытую в настоящем документе.

Один вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, раскрытой в настоящем документе, причем упомянутая фармацевтическая композиция составлена для перорального введения. Такая композиция может быть в форме таблетки или капсулы.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу приготовления фармацевтической композиции, включающему в себя смешивание кристаллической формы А ацетата AP1189 и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу приготовления фармацевтической композиции, включающему в себя смешивание кристаллической формы В сукцината AP1189 и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, кристаллической форме В сукцината AP1189 или к фармацевтической композиции, раскрытым в настоящем документе, для применения в медицине. Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к кристаллической форме А ацетата AP1189, кристаллической форме В сукцината AP1189 или к фармацевтической композиции, раскрытым в настоящем документе, для

применения при лечении заболевания почек, такого как протеинурия, сердечно-сосудистого заболевания, артритического заболевания или вирусной инфекции.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к способу лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, причем упомянутый способ включает в себя введение кристаллической формы А ацетата AP1189, кристаллической формы В сукцината AP1189 или фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, нуждающемуся в этом субъекту. Согласно дополнительному варианту осуществления, заболевание или нарушение выбрано из перечня, состоящего из заболевания почек, такого как протеинурия, сердечно-сосудистое заболевание, артритическое заболевание или вирусная инфекция.

Один вариант осуществления настоящего раскрытия относится к применению кристаллической формы А ацетата AP1189 или кристаллической формы В сукцината AP1189, или фармацевтической композиции, раскрытых в настоящем документе, для производства лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения.

Применение в медицине

Один аспект настоящего раскрытия относится к фармацевтическому составу, такому как состав для перорального применения, содержащему кристаллическую форму А ацетата AP1189, раскрытую в настоящем документе, или кристаллическую форму В сукцината AP1189, раскрытую в настоящем документе, для применения при лечении заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из заболевания почек, артритического заболевания, вирусного заболевания или нарушения и сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

Заболевание почек

Один аспект настоящего раскрытия относится к фармацевтическому составу, такому как состав для перорального применения, к фармацевтической композиции или стандартной лекарственной форме согласно настоящему раскрытию для применения при лечении или предупреждении заболевания почек.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения заболевания почек у нуждающегося в этом субъекта, при котором субъекту вводят терапевтически эффективное количество состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно

настоящему раскрытию для применения в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения заболевания почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, предусмотрен состав для перорального применения, такой как твердый состав для перорального применения, содержащий кристаллическую форму А ацетата AP1189 или кристаллическую форму В сукцината AP1189 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, раскрытое в настоящем документе, для применения при лечении или предупреждении заболевания почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек протекает с протеинурией. Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек представляет собой протеинурическое заболевание почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек представляет собой гломерулярную болезнь.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек представляет собой нефротический синдром (гломерулонефроз).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек представляет собой первичный нефротический синдром (первичный гломерулонефроз).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый первичный нефротический синдром представляет собой мембранозный гломерулонефрит (MGN) (или мембранозную нефропатию (MN)).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый первичный нефротический синдром представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый первичный нефротический синдром представляет собой мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (MPGN) (мезангио-капиллярный гломерулонефрит).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (MPGN) выбран из MPGN 1 типа и MPGN 2 типа.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый первичный нефротический синдром представляет собой быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN) (серповидный GN).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый первичный нефротический синдром представляет собой болезнь минимальных изменений (MCD).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек представляет собой вторичный нефротический синдром (вторичный гломерулонефроз).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый вторичный нефротический синдром вызван исходным аутоиммунным заболеванием, исходной злокачественной опухолью, исходным генетическим нарушением или исходным заболеванием, выбранным из группы, состоящей из: системной красной волчанки (SLE), диабетической нефропатии, саркоидоза, синдрома Шегрена, амилоидоза, множественной миеломы, васкулита, злокачественной опухоли и генетических нарушений (таких как врожденный нефротический синдром).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый вторичный нефротический синдром вызван диабетической нефропатией, инфекцией, такой как инфекция мочевыводящих путей, такая как инфекция, выбранная из группы, состоящей из ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита, такого как гепатит А, В и С, пост-стрептококковой инфекции, мочевого шистосомоза и вирусной лихорадки Эбола. Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый вторичный нефротический синдром является лекарственно-индуцированным.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек представляет собой воспалительное заболевание почек.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек представляет собой гломерулонефрит (GN). Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый гломерулонефрит выбран из группы, состоящей из IgA нефропатии (болезнь Бергера), IgM нефропатии, пост-инфекционного гломерулонефрита и болезни тонкой базальной мембраны.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое заболевание почек представляет собой идиопатическую мембранозную нефропатию (iMN).

Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотрен состав для перорального применения, фармацевтическая композиция или стандартная лекарственная форма согласно настоящему раскрытию для применения при лечении или предупреждении идиопатической мембранозной нефропатии (iMN).

Артритическое заболевание

Один аспект настоящего раскрытия относится к составу для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной форме согласно настоящему раскрытию для применения при лечении или предупреждении артритического заболевания.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения артритического заболевания у нуждающегося в этом субъекта, при котором субъекту вводят терапевтически

эффективное количество состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию для применения в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения артритического заболевания.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, предусмотрен состав для перорального применения, такой как твердый состав для перорального применения, содержащий кристаллическую форму А ацетата AP1189 или кристаллическую форму В сукцината AP1189 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, раскрытое в настоящем документе, для применения при лечении или предупреждении артритического заболевания.

Согласно одному варианту осуществления, артритическое заболевание представляет собой аутоиммунное заболевание и/или воспалительное заболевание, которое протекает с воспалением суставов.

Согласно одному варианту осуществления, артритическое заболевание выбрано из группы, состоящей из воспалительного артрита, дегенеративного артрита, метаболического артрита, реактивного артрита и инфекционного артрита.

Согласно одному варианту осуществления, артритическое заболевание представляет собой воспалительный артрит.

Согласно одному варианту осуществления, воспалительный артрит выбран из группы, состоящей из ревматоидного артрита (RA), псориатического артрита и анкилозирующего спондилита.

Согласно одному варианту осуществления, воспалительный артрит представляет собой ревматоидный артрит (RA).

Согласно одному варианту осуществления, ревматоидный артрит представляет собой тяжелый активный RA ($CDAI > 22$). Согласно одному варианту осуществления, ревматоидный артрит представляет собой RA с $CDAI > 22$.

Согласно одному варианту осуществления, ревматоидный артрит представляет собой RA с показателем DAS28 выше 5,1.

Согласно одному варианту осуществления, ревматоидный артрит представляет собой ювенильный ревматоидный артрит (JRA).

Согласно одному варианту осуществления, дегенеративный артрит представляет собой остеоартрит.

Согласно одному варианту осуществления, метаболический артрит представляет собой подагрический артрит.

Согласно одному варианту осуществления, реактивный и/или инфекционный артрит представляет собой артрит, ассоциированный с инфекцией одним или несколькими из вируса гепатита С, хламидий, возбудителей гонореи, сальмонелл или шигелл.

Согласно одному варианту осуществления, артритическое заболевание представляет собой артрит как часть системного воспалительного заболевания.

Согласно одному варианту осуществления, артрит как часть системного воспалительного заболевания, такого как воспалительное заболевание, выбран из группы, состоящей из системной красной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани, болезни Стилла и ревматической полимиалгии.

Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотрен состав для перорального применения, фармацевтическая композиция или стандартная лекарственная форма согласно настоящему раскрытию для применения при лечении или предупреждении ревматоидного артрита.

Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотрен состав для перорального применения, фармацевтическая композиция или стандартная лекарственная форма согласно настоящему раскрытию в комбинации с МТХ (метотрексатом) для применения при лечении или предупреждении ревматоидного артрита.

Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотрен состав для перорального применения, фармацевтическая композиция или стандартная лекарственная форма согласно настоящему раскрытию, отдельно или в комбинации с МТХ (метотрексатом), для применения при лечении или предупреждении ревматоидного артрита у пациентов с недостаточным ответом на МТХ (таких как пациенты со сниженным ответом на лечение МТХ, например пациенты с отсутствием ответа на лечение МТХ).

Вирусное заболевание или нарушение

Один аспект настоящего раскрытия относится к составу для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной форме согласно настоящему раскрытию для применения при лечении или предупреждении вирусного заболевания или нарушения.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения вирусного заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при котором субъекту вводят терапевтически эффективное количество состава для перорального применения,

фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию для применения в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения вирусного заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, предусмотрен состав для перорального применения, такой как твердый состав для перорального применения, содержащий фармацевтически приемлемую соль AP1189, такую как ацетат AP1189 или сукцинат AP1189, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, раскрытое в настоящем документе, для применения при лечении или предупреждении вирусного заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой симптоматическое вирусное заболевание или нарушение.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой симптоматическое вирусное заболевание или нарушение с воспалением, таким как гипервоспаление.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой симптоматическое вирусное заболевание или нарушение с воспалением, таким как гипервоспаление, в одном или нескольких органах. Воспаление в одном или нескольких органах также может называться местным воспалением.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый один или несколько органов выбраны из группы, состоящей из легких, респираторного тракта, почки, печени, поджелудочной железы, селезенки, экзокринных желез, эндокринных желез, лимфоузлов, головного мозга, сердца, мышц, костного мозга, кожи, скелета, мочевого пузыря, репродуктивных органов, включая фаллопиевы трубы, глаза, уха, сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, включая тонкий кишечник, толстый кишечник, прямую кишку, анальный канал, и предстательной железы.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой воспалительные вирусные заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусную респираторную инфекцию, такую как вирусная респираторная инфекция нижних дыхательных путей.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные респираторные заболевания или нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения легкого.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с воспалением в респираторной системе, например, в легких и/или респираторном тракте.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с одним или несколькими респираторными симптомами. Согласно одному варианту осуществления, упомянутые один или несколько респираторных симптомов выбраны из группы, состоящей из кашля, сухого кашля, одышки, нарушенной оксигенации, респираторного заболевания, респираторной дисфункции, дыхательной недостаточности, респираторного синдрома и острого респираторного заболевания (ARD).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой тяжелое заболевание. Тяжелое заболевание протекает с одышкой, повышенной частотой дыхания, сниженной сатурацией крови кислородом и/или инфильтративными изменениями в легких.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой критическое заболевание. Критическое заболевание протекает с дыхательной недостаточностью, септическим шоком и/или полиорганной дисфункцией (MOD) или полиорганной недостаточностью (MOF).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусную пневмонию.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусный бронхолит.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с дыхательной недостаточностью.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусный острый респираторный дистресс-синдром (ARDS).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой симптоматический COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS).

Согласно некоторым вариантам осуществления, предусмотрен состав для перорального применения, фармацевтическая композиция или стандартная лекарственная форма согласно настоящему раскрытию для применения при лечении или предупреждении ARDS, такого как вирусный ARDS.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания и нарушения с системным воспалительным дистресс-синдромом (SIDS) и/или сепсисом.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания и нарушения с легочной недостаточностью.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение представляет собой вирусные заболевания или нарушения с синдромом высвобождения цитокинов (CRS) и/или цитокиновым штормом (гиперцитокинемия).

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое вирусное заболевание или нарушение обусловлено вирусной инфекцией, выбранной из группы, состоящей из тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), часто называемого вирусом COVID-19; SARS-CoV, MERS-CoV, вируса денге и вируса гриппа (включая Тип А, Тип В и Тип С).

Сердечно-сосудистое заболевание и/или атеросклероз

Один аспект настоящего раскрытия относится к составу для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной форме согласно настоящему раскрытию для применения при лечении или предупреждении сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза у нуждающегося в этом субъекта, при котором субъекту вводят терапевтически эффективное количество состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию для применения в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, предусмотрен состав для перорального применения, такой как твердый состав для перорального применения, содержащий кристаллическую форму А ацетата AP1189, раскрытую в настоящем документе, или кристаллическую форму В сукцината AP1189, раскрытую в настоящем документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, раскрытое в настоящем документе, для применения при лечении или предупреждении сердечно-сосудистого заболевания и/или атеросклероза.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из заболеваний коронарных артерий (CAD), таких как стенокардия и инфаркт миокарда (обычно известен как сердечный приступ); инсульта, сердечной недостаточности, гипертонической болезни сердца, ревматической болезни сердца, кардиомиопатии, нарушений ритма сердца, врожденного заболевания сердца, заболевания клапанов сердца, кардита, аневризм аорты, заболевания периферических артерий, сосудистого заболевания, тромбоза артерий и венозного тромбоза.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое сердечно-сосудистое заболевание представляет собой атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из заболевания коронарных артерий, инсульта (цереброваскулярного заболевания) и заболевания периферических артерий.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сосудистое воспаление.

Системные воспалительные нарушения

Один аспект настоящего раскрытия относится к составу для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной форме согласно настоящему раскрытию для применения при лечении или предупреждении системного воспалительного нарушения.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения системного воспалительного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, при котором субъекту вводят

терапевтически эффективное количество состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию.

Также раскрыто применение состава для перорального применения, фармацевтической композиции или стандартной лекарственной формы согласно настоящему раскрытию для применения в производстве лекарственного средства для лечения или предупреждения системного воспалительного нарушения.

Согласно некоторым вариантам осуществления настоящего раскрытия, предусмотрен состав для перорального применения, такой как твердый состав для перорального применения, содержащий кристаллическую форму А ацетата AP1189, раскрытую в настоящем документе, или кристаллическую форму В сукцината AP1189 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, раскрытое в настоящем документе, для применения при лечении или предупреждении системного воспалительного нарушения.

Системные нарушения с возможным вовлечением нервной системы включают в себя целый ряд заболеваний с предполагаемыми воспалительными и аутоиммунными патомеханизмами, среди них болезнь Бехчета, саркоидоз, системная красная волчанка, ювенильный идиопатический артрит, склеродермия и синдром Шегрена. Указанная группа заболеваний охватывает системные воспалительные нарушения с генетически определенной дисрегуляцией врожденной иммунной системы, а также системные аутоиммунные нарушения, характеризующиеся изменениями адаптивного иммунитета, такими как аутоантитела и аутореактивные Т-клетки.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое системное воспалительное нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутое системное воспалительное нарушение выбрано из группы, состоящей из болезни Бехчета, саркоидоза, системной красной волчанки, ювенильного идиопатического артрита, склеродермии, синдрома Шегрена, миозита, включая дермамиозит и полимиозит, васкулита, гигантоклеточного артериита, анкилозирующего спондилита, ревматической полимиалгии и псориатического артрита.

Примеры

Пример 1: Получение солей

В реакции с выходом N-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина

К нагретой взвеси или раствору 3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-пропаналя и аминогуанидина или его соли в протонном или полярном апротонном растворителе добавляют кислоту в виде взвеси или раствора в протонном или полярном апротонном растворителе. Полученную смесь нагревают и перемешивают, предпочтительно до завершения реакции, после чего охлаждают и необязательно добавляют антирастворитель, такой как неполярный апротонный растворитель. Полученную соль выделяют традиционными способами, такими как фильтрование, центрифугирование, выпаривание растворителей, включая распылительную сушку.

Из свободного основания

К взвеси N-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина в протонном или полярном апротонном растворителе добавляют кислоту (например, избыток упомянутой кислоты) в виде взвеси или раствора в протонном или полярном апротонном растворителе. Полученную смесь нагревают и охлаждают циклами продолжительностью от 15 мин до 72 часов, после чего охлаждают и необязательно добавляют антирастворитель, такой как неполярный апротонный растворитель. Полученную соль выделяют традиционными способами, такими как фильтрование, центрифугирование, выпаривание растворителей, включая распылительную сушку.

Из другой соли

Этот способ осуществим на практике, если кислота, соответствующая противоиону, сильнее в получаемой соли. К взвеси соли N-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в протонном или полярном апротонном растворителе добавляют избыток кислоты в виде взвеси или раствора в протонном или полярном апротонном растворителе. Полученную смесь нагревают и охлаждают циклами продолжительностью от 15 мин до 72 часов, после чего охлаждают и необязательно добавляют антирастворитель, такой как неполярный апротонный растворитель. Полученную соль выделяют традиционными способами, такими как фильтрование, центрифугирование или выпаривание растворителей, включая распылительную сушку.

Типовая методика получения ацетатной соли

К 3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-пропаналю и гидрокарбонату аминогуанидина в этаноле при перемешивании медленно добавляют 0,9 эквивалента уксусной кислоты. Нагревают при 50-55 °С в течение 1 часа, после чего дополнительно

добавляют 0,11 эквивалента уксусной кислоты, и нагревают смесь с обратным холодильником по меньшей мере в течение 2 часов. Суспензию охлаждают до 60 °С, после чего добавляют *трет*-бутилметиловый эфир. Охлаждают и выдерживают при 2-5 °С в течение 10-16 часов. Фильтруют и промывают *трет*-бутилметиловым эфиром, после чего подвергают перекристаллизации из этанола.

Согласно данной методике получают полиморфную ацетатную соль AP1189, соответствующую XRPD-паттерну 1.

Типовая методика получения сукцинатной соли AP1189

К ацетату AP1189 добавляют смесь 2-пропанол/вода (90/10 объем./объем.) с получением взвеси. Добавляют смесь 2-пропанол/вода (90/10 объем./объем.) до 1,1 эквивалентов янтарной кислоты. К взвеси ацетатной соли добавляют взвесь противоиона. Проводят термоциклирование при температуре от температуры окружающей среды до 40 °С приблизительно в течение 18 ч с периодами выдерживания в течение 4 часов при температуре окружающей среды и в течение 4 часов при 40 °С. Затем полную взвесь выделяли методом фильтрования на воронке Бюхнера и промывали деионизированной водой. Твердые вещества сушили в условиях вакуума при температуре окружающей среды.

Согласно данной методике получают полиморф сукцината AP1189, соответствующей XRPD-паттерну 1.

«Выбивание» свободного основания AP1189

К ацетату AP1190 добавляют этилацетат и 1 М бикарбонат натрия с получением двухфазной смеси. Смесь переносят на делительную воронку, и удаляют водную фазу. Органическую фазу промывают водой. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия. Растворитель органической фазы удаляют методом центробежного упаривания.

Согласно данной методике получают свободное основание AP1189 в виде твердого вещества.

Пример 2: Оценка полиморфизма для ацетатной соли AP1189

Методы

Оценку полиморфизма проводили с целью идентифицировать альтернативные полиморфы ацетата AP1189: Ацетат AP1189 растворяли в смеси 1,4-диоксан/вода и лиофилизировали с получением аморфного твердого вещества. Аликвоты суспендировали в конкретных растворителях и нагревали с термоциклированием от температуры окружающей среды до 40 °С в течение 3 суток, после чего выделял путем фильтрования.

Результаты

В Таблице 2 отражены результаты исследования полиморфизма. Ацетат (паттерн 1) получали из 8 систем растворителей. Смесь (паттерны 1 и 2) получали из 8 систем растворителей. Паттерн 3 получали из THF. Более продолжительное термоциклирование дополнительно в течение 3 суток для смеси ацетатов (паттерны 1 и 2) из этилацетата приводило к преобразованию до ацетата (паттерн 1).

Таблица 2: Результаты исследования полиморфизма. *: Более продолжительное термоциклирование дополнительно в течение 3 суток смеси ацетатов (паттерны 1 и 2) из этилацетата приводило к преобразованию до ацетата (паттерн 1).

Растворитель или система растворителей	XRPD-анализ
1,4-диоксан	паттерн 1
1-бутанол	камедь
1-пропанол	камедь
2-метил-THF	паттерны 1 и 2
2-пропанол	паттерн 1
90% 2-пропанол/10% вода (% объем./объем.)	камедь
ацетон	паттерн 1
ацетонитрил	паттерн 1
анизол	паттерн 1
дихлорметан	паттерны 1 и 2
диизопропиловый эфир	камедь
3% диметилсульфоксид/97% THF (% объем./объем.)	раствор
этанол	камедь
этилацетат	паттерны 1 и 2*
гептан	паттерны 1 и 2
изопропилацетат	паттерн 1
11% метанол/ 89% t-BME (% объем./объем.)	камедь
метилэтилкетон	паттерн 1
метилизобутилкетон	паттерны 1 и 2
14% N,N'-диметилацетамид/86% t-BME (% объем./объем.)	паттерны 1 и 2
<i>трет</i> -бутилметиловый эфир	паттерны 1 и 2
тетрагидрофуран	паттерн 3
толуол	паттерны 1 и 2
вода	паттерн 1

Заключение

Исследование полиморфизма для ацетата AP1189 выявило три различных полиморфа, соответствующих XRPD-паттерну 1, XRPD-паттернам 1 и 2 (т. е. паттерн 2 в виде смеси с паттерном 1) и XRPD-паттерну 3.

Пример 3: Рентгеновская порошковая дифрактометрия

Методы

Анализ методом XRPD проводили на дифрактометре PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканирующим образцы с углами 2θ от 3 до 35° . Вещество мягко измельчали (при необходимости) с целью избавиться от каких-либо агломератов, и для закрепления образца наносили на многолучную пластину с полимерной пленкой Kapton или Mylar. Затем многолучную пластину помещали в дифрактометр и анализировали с использованием Cu K излучения ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; соотношение $\alpha_1:\alpha_2 = 0,5$) в режиме регистрации пропускания (размер шага $0,0130^\circ 2\theta$, продолжительность шага 18,87 с) с использованием установленных параметров генератора 40 кВ/40 мА.

Результаты

Ацетат AP1189, форма А

XRPD-дифрактограмма для ацетатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из ацетонитрила, представлена на Фиг. 1. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для ацетата (паттерн 1) представлен в Таблице 3.

Таблица 3: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для ацетата (паттерн 1) из ацетонитрила. Характеристические пики указаны жирным шрифтом. Индексированные данные элементарной ячейки: а [\AA] 7,8; b [\AA] 15,1; с [\AA] 20,7; альфа [$^\circ$] 73,6; бета [$^\circ$] 80,5; гамма [$^\circ$] 86,5; объем [\AA^3] 2311,8.

Положение [$^\circ 2\theta$]	Высота [интенсивность]	ПШПВ слева [$^\circ 2\theta$]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Относительная интенсивность [%]
6,0782	61,99	0,0768	14,54111	3,01
11,4999	376,76	0,0768	7,69497	18,27
11,7129	266,97	0,0895	7,55551	12,94
12,1877	173,70	0,0895	7,26219	8,42
12,9668	297,55	0,0512	6,82756	14,43
15,4892	966,17	0,0512	5,72091	46,85

Положение [°2 θ]	Высота [интенсивность]	ПППВ слева [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
15,6424	2062,40	0,0768	5,66523	100,00
15,8752	681,44	0,0768	5,58267	33,04
16,2455	289,74	0,0640	5,45625	14,05
18,3417	132,31	0,0640	4,83712	6,42
18,5685	91,14	0,0768	4,77856	4,42
19,5716	316,98	0,0895	4,53584	15,37
20,0451	546,76	0,1023	4,42976	26,51
20,5722	265,47	0,1151	4,31743	12,87
21,1229	532,99	0,1151	4,20611	25,84
21,5003	272,41	0,0895	4,13312	13,21
21,8494	142,83	0,0895	4,06787	6,93
22,3320	305,94	0,0895	3,98103	14,83
23,5498	1324,22	0,1279	3,77786	64,21
24,7752	1187,85	0,1151	3,59371	57,60
25,7239	208,72	0,1279	3,46328	10,12
26,9625	1300,30	0,1151	3,30693	63,05
27,4977	285,23	0,0768	3,24378	13,83
28,1563	198,27	0,0895	3,16939	9,61
28,5405	90,88	0,1279	3,12758	4,41
30,2113	66,51	0,1023	2,95832	3,22
30,7262	58,06	0,1279	2,90991	2,82
31,2143	198,84	0,0768	2,86551	9,64
32,2538	40,40	0,2047	2,77549	1,96
32,8859	29,42	0,1535	2,72357	1,43
33,4037	43,22	0,2047	2,68254	2,10
34,3356	17,97	0,2047	2,61183	0,87

Ацетат AP1189, форма I

XRPD-дифрактограмма для AP1189 ацетатной соли (паттерны 1 и 2), выкристаллизованной из этилацетата, представлена на Фиг. 2. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для ацетатной соли (паттерны 1 и 2) представлен в Таблице 4.

Таблица 4: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для ацетата (паттерны 1 и 2) из этилацетата. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Высота [интенсивность]	ППШПВ слева [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
3,2635	158,25	0,6140	27,07331	6,65
5,7636	129,03	0,0512	15,33407	5,42
11,5242	491,32	0,1023	7,67882	20,64
11,7039	436,17	0,0640	7,56130	18,32
12,1439	260,95	0,1023	7,28832	10,96
12,9022	494,37	0,0895	6,86160	20,76
14,7250	397,68	0,0768	6,01607	16,70
14,9424	1114,74	0,1279	5,92902	46,82
15,3955	2380,95	0,0768	5,75554	100,00
15,6099	1481,01	0,0640	5,67694	62,20
15,8562	467,40	0,0895	5,58931	19,63
16,2700	306,75	0,1279	5,44809	12,88
16,4491	241,34	0,0768	5,38917	10,14
16,7354	143,36	0,1023	5,29761	6,02
18,0224	665,00	0,0895	4,92210	27,93
18,3450	141,43	0,0768	4,83626	5,94
18,5587	133,47	0,0768	4,78105	5,61
18,9146	118,41	0,0895	4,69189	4,97
19,5667	272,77	0,1279	4,53697	11,46
19,9482	633,37	0,0624	4,44737	26,60
19,9955	663,36	0,0384	4,44065	27,86
20,1366	348,13	0,0640	4,40985	14,62
20,4922	248,29	0,1535	4,33412	10,43
21,0979	338,62	0,1279	4,21103	14,22
21,4992	410,08	0,1023	4,13333	17,22
21,7757	380,77	0,1279	4,08146	15,99
22,4413	550,91	0,0768	3,96190	23,14
22,7456	183,39	0,1023	3,90958	7,70
23,2063	330,75	0,1279	3,83300	13,89
23,5430	2355,44	0,1279	3,77893	98,93

Положение [°2 θ]	Высота [интенсивность]	ПШПВ слева [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
24,2404	2157,44	0,1151	3,67177	90,61
24,7492	788,30	0,1023	3,59742	33,11
25,3486	189,70	0,0768	3,51371	7,97
25,7030	227,22	0,1023	3,46606	9,54
26,5363	135,18	0,0768	3,35907	5,68
26,9149	1479,12	0,1407	3,31268	62,12
27,5238	407,92	0,1023	3,24076	17,13
28,1364	363,05	0,0512	3,17158	15,25
28,6315	98,86	0,1535	3,11786	4,15
28,9219	125,28	0,1023	3,08720	5,26
30,1919	39,10	0,1535	2,96018	1,64
30,6694	51,02	0,2558	2,91516	2,14
31,1058	142,84	0,1279	2,87525	6,00
32,3303	18,51	0,2047	2,76910	0,78
33,2416	39,67	0,3070	2,69524	1,67
33,8884	21,89	0,2047	2,64527	0,92

Ацетат AP1189, форма II

XRPD-дифрактограмма для ацетатной соли AP1189 (паттерн 3), выкристаллизованной из THF, представлена на Фиг. 3. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для ацетатной соли (паттерн 3) представлен в Таблице 5.

Таблица 5: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для ацетата (паттерн 3) из THF. Характеристические пики указаны жирным шрифтом. Индексированные данные элементарной ячейки: a [Å] 12,5; b [Å] 12,7; c [Å] 20,9; альфа [°] 76,0; бета [°] 73,1; гамма [°] 86,6; объем [Å³] 3074,1.

Положение [°2 θ]	Высота [интенсивность]	ПШПВ слева [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
7,4087	420,49	0,1023	11,93253	11,02
7,5476	521,50	0,0640	11,71324	13,67
9,3630	615,90	0,0895	9,44578	16,15
10,2795	148,14	0,0768	8,60560	3,88
10,3817	145,57	0,0640	8,52114	3,82

Положение [°2θ]	Высота [интенсивность]	ППШВ слева [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
12,7834	3086,55	0,0768	6,92512	80,93
12,8920	1547,27	0,0384	6,86699	40,57
13,2514	3226,07	0,0895	6,68157	84,58
13,5704	569,08	0,0512	6,52520	14,92
14,1812	647,30	0,0768	6,24549	16,97
14,8366	334,40	0,1279	5,97104	8,77
15,1355	499,98	0,0384	5,85381	13,11
15,3087	614,19	0,1023	5,78798	16,10
15,5117	478,34	0,0895	5,71268	12,54
16,0316	1497,51	0,0895	5,52858	39,26
16,3925	709,43	0,1023	5,40763	18,60
17,0466	862,25	0,1023	5,20159	22,61
17,2943	190,95	0,0768	5,12765	5,01
17,6910	274,54	0,0895	5,01355	7,20
18,2222	208,88	0,0895	4,86857	5,48
18,4583	387,60	0,0640	4,80685	10,16
18,8043	1265,02	0,1407	4,71917	33,17
19,5046	902,38	0,0895	4,55128	23,66
19,6774	1113,67	0,0640	4,51170	29,20
19,7852	1009,94	0,0512	4,48735	26,48
20,2727	758,58	0,1023	4,38054	19,89
21,1079	3814,09	0,1023	4,20907	100,00
21,4406	1810,10	0,1023	4,14449	47,46
21,8531	1509,72	0,1151	4,06719	39,58
22,0123	1816,88	0,0895	4,03813	47,64
22,3192	771,07	0,1535	3,98330	20,22
22,7104	1217,98	0,0895	3,91555	31,93
23,0558	2438,93	0,1151	3,85768	63,95
23,3224	694,42	0,0768	3,81417	18,21
23,6146	902,32	0,1279	3,76763	23,66
23,9023	235,45	0,1023	3,72293	6,17
24,5581	544,77	0,0768	3,62499	14,28

Положение [°2θ]	Высота [интенсивность]	ПШПВ слева [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
25,0512	717,52	0,0768	3,55474	18,81
25,4354	261,30	0,2047	3,50191	6,85
26,0711	205,72	0,1023	3,41795	5,39
26,6312	908,25	0,0780	3,34455	23,81
26,6726	949,13	0,0512	3,34222	24,88
26,9412	646,78	0,1279	3,30951	16,96
27,2272	315,93	0,0895	3,27539	8,28
27,6284	279,23	0,1535	3,22872	7,32
27,8687	183,38	0,1023	3,20144	4,81
28,3712	268,31	0,1791	3,14586	7,03
28,6345	398,22	0,1023	3,11753	10,44
29,3348	503,54	0,0640	3,04468	13,20
29,7178	312,61	0,1023	3,00631	8,20
30,2079	657,53	0,1535	2,95865	17,24
30,5905	188,33	0,0768	2,92251	4,94
30,9427	286,22	0,1791	2,89004	7,50
31,9648	186,60	0,1279	2,79992	4,89
33,1436	281,81	0,1535	2,70299	7,39
33,6247	136,29	0,1535	2,66540	3,57
34,5747	173,57	0,128	2,59431	4,55

Тозилат AP1189, форма C

XRPD-дифрактограмма для тозилатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из метанола, представлена на Фиг. 4. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для тозилатной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 6.

Таблица 6: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для тозилата (паттерн 1) из метанола. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2θ]	Высота [интенсивность]	ПШПВ слева [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
7,95280	565,46	0,0768	11,11733	13,44
9,42330	1279,54	0,0895	9,38555	30,41

Положение [°2θ]	Высота [интенсивность]	ПППВ слева [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
9,96040	1509,46	0,0895	8,88062	35,88
10,76630	133,52	0,0768	8,21756	3,17
12,07190	246,37	0,0640	7,33164	5,86
12,31920	203,44	0,0640	7,18500	4,84
13,44230	2110,32	0,0895	6,58708	50,16
14,09060	1043,18	0,0768	6,28546	24,80
14,49790	4207,16	0,1023	6,10978	100,00
15,28210	833,29	0,1023	5,79797	19,81
15,70980	713,17	0,0895	5,64106	16,95
15,98490	2747,52	0,1023	5,54462	65,31
16,74560	1838,99	0,1023	5,29441	43,71
17,55870	1963,25	0,1535	5,05103	46,66
19,15130	708,39	0,1151	4,63442	16,84
19,79500	1554,81	0,1023	4,48515	36,96
20,01010	1455,65	0,1151	4,43743	34,60
20,74200	698,27	0,1023	4,28247	16,60
20,98000	3263,54	0,1279	4,23443	77,57
21,34790	1658,88	0,1279	4,16229	39,43
22,02470	407,91	0,1151	4,03589	9,70
22,38540	763,27	0,0640	3,97167	18,14
22,65840	400,17	0,0384	3,92442	9,51
22,83650	258,14	0,0768	3,89421	6,14
23,14460	310,98	0,1279	3,84307	7,39
23,55690	160,13	0,1279	3,77674	3,81
24,05140	646,06	0,1023	3,70020	15,36
24,29100	327,31	0,1023	3,66424	7,78
25,15830	4097,87	0,1151	3,53984	97,40
25,43100	1927,26	0,1151	3,50250	45,81
25,70240	416,16	0,1023	3,46613	9,89
26,05180	374,86	0,1023	3,42043	8,91
26,65210	421,78	0,1791	3,34474	10,03
27,13070	158,43	0,1535	3,28682	3,77

Положение [°2θ]	Высота [интенсивность]	ПШПВ слева [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
27,66440	258,67	0,0895	3,22461	6,15
28,07950	526,46	0,0895	3,17788	12,51
29,04430	391,90	0,1023	3,07448	9,32
29,24250	336,72	0,0384	3,05409	8,00
29,88270	587,69	0,1023	2,99009	13,97
30,28370	319,89	0,2303	2,95141	7,60
30,67120	509,33	0,1535	2,91500	12,11
31,39270	66,82	0,2047	2,84963	1,59
32,74010	194,37	0,1279	2,73537	4,62
33,15360	274,41	0,1791	2,70220	6,52
33,52400	157,80	0,1791	2,67318	3,75
34,06450	185,09	0,1279	2,63200	4,40
34,63470	112,70	0,1535	2,58996	2,68

Фумарат AP1189, форма D

XRPD-дифрактограмма для фумаратной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси изопропиловый спирт/вода (90/10 объем./объем.), представлена на Фиг. 5. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для фумаратной соли (паттерн 1) из смеси изопропиловый спирт/вода (90/10 объем./объем.) представлен в Таблице 7.

Таблица 7: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для фумарата (паттерн 1) из смеси изопропиловый спирт/вода (90/10 объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2θ]	Высота [интенсивность]	ПШПВ слева [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
8,6209	310,50	0,0640	10,25719	6,33
9,2296	1873,51	0,0895	9,58209	38,22
10,2345	347,27	0,0640	8,64332	7,08
10,5354	852,43	0,0640	8,39713	17,39
10,9191	1388,14	0,0768	8,10292	28,32
11,4728	2930,97	0,0895	7,71311	59,80
11,8926	2170,42	0,0895	7,44176	44,28

Положение [°2θ]	Высота [интенсивность]	ПППВ слева [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
13,3718	346,23	0,0512	6,62169	7,06
15,7963	1426,98	0,1023	5,61039	29,11
16,0311	849,53	0,0895	5,52872	17,33
16,3575	561,06	0,1023	5,41913	11,45
16,5708	474,42	0,0768	5,34985	9,68
17,2941	531,10	0,0640	5,12771	10,84
17,5600	3319,60	0,1023	5,05067	67,73
18,1912	548,58	0,0895	4,87682	11,19
18,5329	529,75	0,0512	4,78765	10,81
18,6734	794,04	0,0895	4,75195	16,20
19,4122	1637,66	0,1023	4,57272	33,41
19,5565	1187,94	0,0512	4,53932	24,24
19,7714	359,40	0,0640	4,49046	7,33
20,5917	692,05	0,0512	4,31338	14,12
21,1710	4901,56	0,1279	4,19667	100,00
21,3706	1056,31	0,0768	4,15791	21,55
21,9494	2839,37	0,1407	4,04957	57,93
22,6944	230,40	0,1023	3,91828	4,70
23,0753	363,82	0,0895	3,85446	7,42
23,4284	1295,19	0,1407	3,79716	26,42
23,8881	2543,55	0,1535	3,72511	51,89
24,5122	1525,50	0,1535	3,63167	31,12
24,7719	401,96	0,0768	3,59418	8,20
25,0387	542,09	0,1151	3,55649	11,06
26,0822	1360,04	0,1279	3,41652	27,75
26,3417	4606,74	0,1407	3,38345	93,99
26,9772	178,54	0,0900	3,30243	3,64
27,5829	462,97	0,1023	3,23395	9,45
27,9868	874,09	0,1023	3,18819	17,83
28,5342	442,65	0,1151	3,12826	9,03
28,7849	321,79	0,1023	3,10159	6,57
29,1336	199,54	0,1279	3,06525	4,07

Положение [°2 θ]	Высота [интенсивность]	ППШВ слева [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
29,5204	318,82	0,0640	3,02597	6,50
29,9470	467,63	0,0895	2,98382	9,54
30,2812	204,98	0,1535	2,95165	4,18
30,9714	1155,91	0,1404	2,88504	23,58
31,0214	1083,09	0,0624	2,88766	22,10
31,5455	443,03	0,2808	2,83383	9,04
31,9500	514,93	0,0780	2,79887	10,51
32,4106	193,90	0,1872	2,76014	3,96
33,0815	204,69	0,1248	2,70568	4,18
33,5275	415,89	0,0936	2,67070	8,48
34,2307	89,28	0,1872	2,61743	1,82
34,7358	407,34	0,0468	2,58051	8,31

Сукцинат AP1189, форма B

XRPD-дифрактограмма для сукцинатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси изопропанол/вода (90/10 объем./объем.), представлена на Фиг. 6. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для сукцинатной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 8.

Таблица 8: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для сукцината (паттерн 1) из смеси изопропанол/вода (90/10 объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Высота [интенсивность]	ППШВ слева [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
5,4069	986,93	0,0640	16,34500	48,23
9,7178	2046,18	0,0768	9,10169	100,00
12,2493	579,97	0,0895	7,22581	28,34
12,6625	194,49	0,0768	6,99096	9,50
13,3815	1060,24	0,0895	6,61688	51,82
13,6088	85,82	0,0768	6,50687	4,19
15,7849	670,53	0,1023	5,61442	32,77
16,2820	940,26	0,1023	5,44410	45,95
18,0910	90,94	0,1023	4,90360	4,44

Положение [°2θ]	Высота [интенсивность]	ПППВ слева [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Относительная интенсивность [%]
18,6109	131,29	0,1023	4,76776	6,42
18,9143	81,96	0,0895	4,69198	4,01
19,5146	976,30	0,1023	4,54897	47,71
19,8650	251,71	0,0895	4,46952	12,30
21,1182	76,58	0,1279	4,20703	3,74
21,7806	623,87	0,0624	4,07718	30,49
21,8237	575,40	0,0468	4,07934	28,12
21,9659	346,03	0,0624	4,04321	16,91
22,1773	283,42	0,1092	4,00514	13,85
22,3520	227,12	0,0936	3,97423	11,10
22,7669	1214,56	0,1404	3,90274	59,36
23,4039	80,68	0,1560	3,79793	3,94
23,7400	51,39	0,0936	3,74492	2,51
24,6205	235,25	0,1092	3,61295	11,50
24,9667	183,96	0,0624	3,56363	8,99
25,2780	236,68	0,1404	3,52044	11,57
26,0672	79,01	0,1872	3,41562	3,86
26,2812	115,48	0,0936	3,38830	5,64
26,7189	1090,24	0,1404	3,33377	53,28
27,4666	226,04	0,0936	3,24470	11,05
28,5058	649,21	0,1560	3,12872	31,73
29,0947	167,43	0,1560	3,06673	8,18
29,4393	71,92	0,1560	3,03161	3,51
30,0230	19,05	0,3744	2,97398	0,93
31,5076	74,16	0,1560	2,83715	3,62
32,3204	158,75	0,2496	2,76763	7,76
32,7195	60,07	0,1248	2,73478	2,94
33,5540	65,22	0,1872	2,66865	3,19
34,1457	52,21	0,5616	2,62374	2,55

Нападизилат AP1189, форма III

XRPD-дифрактограмма для нападизилатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси 2-пропанол/вода (90:10% объем./объем.), представлена на Фиг. 14. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для нападизилатной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 9.

Таблица 9: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для нападизилата (паттерн 1) из смеси 2-пропанол/вода (90/10% объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [2θ]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
7,5504	11,70884	689,5	18,85
10,7197	8,2532	944,25	25,82
12,3794	7,1502	1041,08	28,46
13,4473	6,58465	1775,32	48,54
13,9776	6,33602	516,26	14,11
15,0881	5,87208	1507,82	41,22
15,5452	5,70043	1428,49	39,06
17,1935	5,15749	578,34	15,81
18,2562	4,8596	147,08	4,02
18,7653	4,72888	105,22	2,88
19,2562	4,60944	116,02	3,17
20,3308	4,36815	344,81	9,43
21,3564	4,16064	180,29	4,93
21,7571	4,08153	255,62	6,99
22,1571	4,01206	3657,63	100
22,8309	3,89516	1110,18	30,35
23,4703	3,79047	1179,36	32,24
24,3345	3,65778	425,24	11,63
24,904	3,57542	341,67	9,34
25,3384	3,5151	356,8	9,76
26,817	3,32455	2133,99	58,34
27,1283	3,28439	217,11	5,94
27,6015	3,22914	261,56	7,15
27,9744	3,18957	1458,18	39,87

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
28,5214	3,12964	329,01	9,00
28,9049	3,08898	129,88	3,55
29,4676	3,03126	159,64	4,36
29,9117	2,98727	132,26	3,62
30,4558	2,93512	173,56	4,75
31,3597	2,85019	60,18	1,65
31,8567	2,80918	261,91	7,16
32,5624	2,74989	58,95	1,61
33,4807	2,67654	56,16	1,54

Нападизилат AP1189, форма IV

XRPD-дифрактограмма для нападизилатной соли AP1189 (паттерн 2), выкристаллизованной из THF, представлена на Фиг. 15. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для нападизилатной соли (паттерн 2) представлен в Таблице 10.

Таблица 10: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для нападизилата (паттерн 2) из THF. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
5,4286	16,27965	346,5	79,53
6,5128	13,56063	14,65	3,36
7,4311	11,89657	47,58	10,92
8,5219	10,37613	163,19	37,46
10,0575	8,7878	35,75	8,21
10,8271	8,17155	104,41	23,97
11,3074	7,81909	58,98	13,54
12,0655	7,32943	70,52	16,19
12,5500	7,05339	242,28	55,61
13,1311	6,7425	159,5	36,61
15,5722	5,6906	435,67	100
16,2658	5,44496	141,14	32,4
16,6142	5,33158	109,83	25,21

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
18,3509	4,83472	301,22	69,14
19,0496	4,65509	92,9	21,32
19,4848	4,55586	195,31	44,83
19,8774	4,46675	193,35	44,38
20,2585	4,37995	158,03	36,27
21,0620	4,21813	219,31	50,34
22,0067	4,03915	314,65	72,22
22,7195	3,91401	259,61	59,59
23,3676	3,8069	367,37	84,32
24,1961	3,67839	303,55	69,67
25,1931	3,53212	169,22	38,84
25,8383	3,44821	292,44	67,13
26,8947	3,31512	155,27	35,64
30,4999	2,92856	25,88	5,94

Эзилат AP1189, форма V

XRPD-дифрактограмма для эзилатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из метилэтилкетона, представлена на Фиг. 16. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эзилатной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 11.

Таблица 11: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эзилата (паттерн 1) из метилэтилкетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
8,4696	10,44008	96,34	47,64
9,813	9,01365	125,06	61,84
10,4203	8,48969	99,32	49,11
11,331	7,80283	29,09	14,39
11,5369	7,66404	26,98	13,34
12,9606	6,82518	30,38	15,02
14,3275	6,17693	62,18	30,75
14,5301	6,09631	200,81	99,29

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
15,3453	5,77425	76,71	37,93
16,5381	5,36036	202,23	100
18,639	4,76065	175,44	86,75
19,7148	4,50323	125,45	62,03
20,1181	4,41384	174,51	86,29
20,9895	4,22902	74,36	36,77
21,1237	4,20595	83,32	41,2
21,9184	4,05521	76,71	37,93
22,4735	3,9563	80,84	39,97
23,9411	3,71699	58,21	28,78
25,514	3,48841	36,26	17,93
26,0564	3,41702	74,49	36,83
26,4224	3,3705	46,97	23,23
26,7682	3,3305	111,98	55,37
27,5072	3,24	35,01	17,31
29,7173	3,00387	10,74	5,31
31,4122	2,84555	22,93	11,34
32,1715	2,7801	16,17	8,00
33,501	2,67275	24,35	12,04

Эдизилат AP1189, форма VI

XRPD-дифрактограмма для эдизилатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.), представлена на Фиг. 17. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эдизилатной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 12.

Таблица 12: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эдизилата (паттерн 1) из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
4,7606	18,56231	1152,22	94,52
9,5373	9,27355	445,57	36,55

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
10,8586	8,14796	233,5	19,16
11,603	7,62679	126,33	10,36
12,7876	6,92285	908,15	74,5
14,2703	6,2067	250,78	20,57
15,2286	5,81822	339,82	27,88
16,4938	5,37466	1218,96	100
16,976	5,21876	97,95	8,04
17,8605	4,96636	561,86	46,09
18,5957	4,77162	419,86	34,44
19,1831	4,62683	215,67	17,69
20,2602	4,38322	273,24	22,42
21,4287	4,14676	516,36	42,36
22,4944	3,95267	481,25	39,48
23,4349	3,79612	624,9	51,27
24,4775	3,63674	376,83	30,91
25,2503	3,52716	478,62	39,26
25,4765	3,49346	234,8	19,26
26,4673	3,36767	160,37	13,16
27,167	3,28251	506,76	41,57
28,0417	3,17944	76,44	6,27
29,4833	3,02968	120,53	9,89
29,7204	3,00357	71,2	5,84
30,1891	2,96045	157,41	12,91
30,9905	2,88569	105,44	8,65
32,5886	2,74774	59,41	4,87
33,3411	2,68743	98,37	8,07
34,2969	2,61252	25,44	2,09

Эдизилат AP1189, форма VII

XRPD-дифрактограмма для эдизилатной соли AP1189 (паттерн 2), выкристаллизованной из метилэтилкетона, представлена на Фиг. 18. Соответствующий

перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эдизилатной соли (паттерн 2) представлен в Таблице 13.

Таблица 13: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эдизилата (паттерн 2) из метилэтилкетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
6,0662	14,56989	1499,14	71,99
10,0241	8,82426	358,32	17,21
11,7435	7,53586	730,04	35,06
12,0936	7,31848	994,92	47,78
12,7392	6,94906	586	28,14
14,1325	6,26692	281,25	13,51
15,7281	5,63457	2082,36	100
16,2886	5,43741	73,51	3,53
17,6463	5,02614	139,37	6,69
17,9369	4,94129	119,4	5,73
18,3429	4,83683	256,13	12,3
19,2641	4,60756	739,74	35,52
20,1215	4,41311	922,85	44,32
20,893	4,25186	304,45	14,62
21,7546	4,08539	1293,59	62,12
22,3549	3,97702	230,14	11,05
22,7399	3,91055	531,54	25,53
23,6495	3,76216	1405,44	67,49
24,2528	3,66992	299,01	14,36
24,825	3,58662	279,37	13,42
25,1151	3,54584	413	19,83
25,7826	3,45553	230,5	11,07
26,5375	3,35893	317,73	15,26
27,0339	3,29837	200,04	9,61
27,4795	3,2432	119,71	5,75
28,2254	3,16178	267,76	12,86
28,6125	3,11988	326,38	15,67
29,6505	3,01298	123,96	5,95

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
30,5784	2,92363	141,58	6,8
31,2303	2,86408	184,2	8,85
31,8981	2,80331	50,64	2,43
32,4213	2,76154	98,58	4,73
32,8959	2,72277	69,53	3,34
33,53	2,6705	24,94	1,2
34,1437	2,6239	13,62	0,65

Эдизилат AP1189, форма VIII

XRPD-дифрактограмма для эдизилатной соли AP1189 (паттерн 4), выкристаллизованной из THF, представлена на Фиг. 19. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эдизилатной соли (паттерн 4) представлен в Таблице 14.

Таблица 14: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эдизилата (паттерн 4) из THF. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
6,4465	13,71127	191,95	14,27
9,9098	8,92585	71,5	5,32
12,145	7,28767	583,39	43,38
12,4961	7,07778	129,05	9,6
12,9954	6,81261	368,87	27,43
14,0381	6,30364	112,5	8,37
15,4892	5,72092	1344,79	100
17,7793	4,98886	229,27	17,05
18,2552	4,85583	85,69	6,37
18,6687	4,75313	171,63	12,76
19,5432	4,53863	215,92	16,06
20,0215	4,43494	373,31	27,76
20,6977	4,29155	760,34	56,54
21,672	4,10076	591,86	44,01
22,2098	3,99935	256,17	19,05
23,123	3,84661	356,78	26,53

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
24,1173	3,69023	405,74	30,17
25,23	3,52996	365,37	27,17
25,6746	3,46695	126,18	9,38
27,0992	3,29057	76,34	5,68
27,9198	3,19305	16,88	1,26
30,6998	2,91235	54,54	4,06
31,0943	2,87391	70,76	5,26
31,6385	2,82571	50,08	3,72
34,4866	2,59859	31,14	2,32

Эдизилат AP1189, форма IX

XRPD-дифрактограмма для эдизилатной соли AP1189 (паттерн 5), выкристаллизованной из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.), представлена на Фиг. 20. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эдизилатной соли (паттерн 5) представлен в Таблице 15.

Таблица 15: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для эдизилата (паттерн 5) из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
4,4981	19,645	792,29	100
8,987	9,84018	198,33	25,03
11,701	7,55689	88,54	11,17
12,1573	7,28032	254,63	32,14
12,3685	7,15054	124,48	15,71
13,098	6,75385	29,04	3,67
15,4882	5,7213	274,49	34,64
16,703	5,30781	484,11	61,1
17,3062	5,11992	85,77	10,83
18,0377	4,91797	183,23	23,13
19,9018	4,46133	148,72	18,77
20,3543	4,36316	157,85	19,92

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
21,0548	4,21606	86,99	10,98
21,9589	4,04782	136,42	17,22
22,8828	3,88644	218	27,51
24,6983	3,60472	418,6	52,83
26,7569	3,33188	87,66	11,06
28,3461	3,14859	42,09	5,31

Нитрат AP1189, форма X

XRPD-дифрактограмма для нитратной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из THF, представлена на Фиг. 21. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для нитратной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 16.

Таблица 16: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для нитрата (паттерн 1) из THF. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
3,726	23,71408	179,91	19,17
7,5467	11,71468	136,08	14,5
11,8592	7,46261	408,46	43,52
12,4917	7,08616	368,75	39,29
13,0853	6,76599	242,4	25,83
14,712	6,02134	295,86	31,53
15,2583	5,80697	522,07	55,63
16,9052	5,24478	238,58	25,42
17,7422	4,99921	322,64	34,38
18,1478	4,88837	288,49	30,74
18,7034	4,74047	109,88	11,71
19,6432	4,51949	198,86	21,19
21,3874	4,15468	938,45	100
22,9764	3,87083	226,32	24,12
24,1196	3,68989	348,22	37,11
25,1008	3,54782	430,13	45,83
26,6187	3,34886	432,7	46,11

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
27,7139	3,21896	372,36	39,68
29,5135	3,02665	108,41	11,55
31,6588	2,82629	101,37	10,8

Цикламат AP1189, форма XI

XRPD-дифрактограмма для цикламатной соли AP1189 (паттерн 2), выкристаллизованной из THF, представлена на Фиг. 22. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для цикламатной соли (паттерн 2) представлен в Таблице 17.

Таблица 17: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для цикламата (паттерн 2) из THF. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
3,1621	27,94165	179,59	22,76
5,2127	16,95363	87,48	11,09
7,0019	12,62477	789,01	100
10,3525	8,5451	123,07	15,6
11,2896	7,83785	208,18	26,39
11,8811	7,44278	58,65	7,43
13,7568	6,4372	370,07	46,9
14,1759	6,24266	73,01	9,25
15,2643	5,8047	355,29	45,03
15,6888	5,64858	426,88	54,1
16,2658	5,44496	134,02	16,99
17,5752	5,04633	231,81	29,38
18,5197	4,78707	90,13	11,42
19,1685	4,6303	187,78	23,8
20,0509	4,4285	273,46	34,66
20,7048	4,29009	321,46	40,74
21,4639	4,14005	317,94	40,3
21,7871	4,07598	242,18	30,69
22,0945	4,01997	146,05	18,51
22,7092	3,91253	125,64	15,92

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
23,4403	3,79526	148,21	18,78
25,2406	3,52849	143	18,12
26,0048	3,42651	115,43	14,63
27,7815	3,21128	54,76	6,94

Цикламат AP1189, форма XII

XRPD-дифрактограмма для цикламатной соли AP1189 (паттерн 4), выкристаллизованной из ацетона, представлена на Фиг. 23. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для цикламатной соли (паттерн 4) представлен в Таблице 18.

Таблица 18: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для цикламата (паттерн 4) из ацетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
6,2906	14,05077	102,71	26,16
7,3357	12,05109	335,85	85,54
9,3353	9,4659	8,68	2,21
11,3095	7,82408	86,03	21,91
12,7131	6,95747	47,33	12,05
13,1319	6,74211	97,06	24,72
14,7863	5,98632	106,38	27,09
15,3435	5,77491	392,64	100
16,2948	5,43987	164,44	41,88
16,8716	5,25516	128,27	32,67
17,8941	4,95711	338,3	86,16
19,0531	4,65811	184,82	47,07
19,3468	4,58425	98,78	25,16
20,1366	4,40984	126,64	32,25
21,9846	4,04315	195,66	49,83
22,655	3,92501	157,07	40
24,0828	3,69238	90,63	23,08
24,7776	3,59337	97,12	24,74

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
25,779	3,45315	28,08	7,15
27,1015	3,28757	6,68	1,7
27,9415	3,19062	19,87	5,06
29,0272	3,07624	38,61	9,83

Цикламат AP1189, форма XIII

XRPD-дифрактограмма для цикламатной соли AP1189 (паттерн 5), выкристаллизованной из THF, представлена на Фиг. 24. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для цикламатной соли (паттерн 5) представлен в Таблице 19.

Таблица 19: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для цикламата (паттерн 5) из THF. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
3,3077	26,69018	8,98	0,58
5,5967	15,7911	187,14	12,03
6,4474	13,70936	956,81	61,52
7,1491	12,36521	828,98	53,3
7,588	11,65099	39,91	2,57
8,517	10,38213	485,85	31,24
9,4338	9,36732	140,49	9,03
9,8762	8,95612	582,21	37,44
10,2304	8,64685	266,94	17,16
10,4969	8,42791	570,75	36,7
10,9495	8,08048	182,36	11,73
11,6202	7,61559	281,21	18,08
11,8805	7,4431	57,72	3,71
12,3095	7,19065	168,44	10,83
13,0658	6,77606	629,6	40,48
13,3285	6,64308	706,95	45,46
13,7029	6,46239	245,66	15,8
14,1105	6,27663	180,03	11,58
14,6296	6,05509	1139,54	73,27

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
15,2647	5,80454	1555,19	100
16,2222	5,46402	565,52	36,36
16,6625	5,32062	949,92	61,08
17,4798	5,06945	169,19	10,88
18,4631	4,80561	1460,84	93,93
18,7365	4,73609	1201,35	77,25
19,8483	4,47324	1059,17	68,11
20,2298	4,38973	770,27	49,53
20,5681	4,3183	571,09	36,72
21,0659	4,21388	-403,55	-25,95
21,1423	4,20229	606,37	38,99
21,346	4,1592	442,84	28,47
21,6546	4,10402	389,75	25,06
22,0577	4,02991	385,89	24,81
22,5829	3,93737	598,47	38,48
22,8215	3,89352	314,13	20,2
23,6665	3,75949	387,36	24,91
24,1076	3,69169	372,97	23,98
24,8773	3,5792	301,43	19,38
25,1001	3,54498	361,41	23,24
25,7105	3,46506	300,34	19,31
26,2315	3,39741	512,24	32,94
26,9513	3,30828	549,96	35,36
27,7471	3,21519	196,84	12,66
28,6818	3,10992	34,66	2,23
29,4102	3,03453	16,29	1,05
29,9519	2,98088	42,78	2,75
30,844	2,89907	51,86	3,33
31,6221	2,82948	75,34	4,84
32,3706	2,76575	66,76	4,29
33,6225	2,66558	27,56	1,77

Безилат AP1189, форма XIV

XRPD-дифрактограмма для безилатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси 2-пропанол/вода 80:20% объем./объем.), представлена на Фиг. 25. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для безилатной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 20.

Таблица 20: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для безилата (паттерн 1) из смеси 2-пропанол/вода 80:20% объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [2θ]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
3,2175	27,46024	62,4	1,8
8,3275	10,61794	225,23	6,49
9,0111	9,81393	198,54	5,72
9,9442	8,89498	282,36	8,14
10,7688	8,21566	502,34	14,48
11,2282	7,88052	765,63	22,07
12,9603	6,83095	1879,15	54,16
13,1459	6,73493	2421,9	69,8
15,0755	5,87695	3469,81	100
15,9809	5,54599	542,33	15,63
16,4072	5,40284	568,66	16,39
16,6812	5,31472	255,6	7,37
17,2775	5,13261	246,45	7,1
18,0701	4,90514	144,29	4,16
18,3074	4,84612	830,57	23,94
18,6991	4,74549	548,41	15,81
18,9774	4,67651	338,15	9,75
19,4439	4,56536	154,45	4,45
19,9239	4,45643	1750,81	50,46
20,252	4,38496	383,72	11,06
20,8939	4,24817	111,11	3,2
21,2688	4,17759	274,85	7,92
21,6759	4,10004	975,93	28,13
22,0414	4,02953	110,44	3,18

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
22,7796	3,90382	519,42	14,97
23,1205	3,84703	470,89	13,57
23,5722	3,77431	700,52	20,19
24,8029	3,58976	481,62	13,88
25,0701	3,54917	168,35	4,85
25,4203	3,50395	642,92	18,53
26,268	3,39277	2290,5	66,01
26,4692	3,36743	1015,25	29,26
27,1415	3,28553	372,17	10,73
28,1081	3,17471	152,82	4,4
28,5473	3,12686	199,35	5,75
29,8458	2,99371	178,8	5,15
30,4198	2,93852	180,23	5,19
31,1212	2,87387	102,11	2,94
32,0148	2,79567	64,16	1,85
33,1565	2,70197	130,3	3,76
34,1106	2,62636	20,78	0,6

Оксалат AP1189, форма XV

XRPD-дифрактограмма для оксалатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.), представлена на Фиг. 26. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для оксалатной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 21.

Таблица 21: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для оксалата (паттерн 1) из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
7,2467	12,19886	450,79	12,92
10,7644	8,21907	1408,52	40,37
12,1117	7,30758	459,79	13,18
13,8551	6,39177	2142,95	61,42

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
14,5121	6,10385	746,59	21,4
15,0495	5,88706	2731,17	78,28
15,6303	5,66959	1938,29	55,55
16,4777	5,37988	392,84	11,26
16,813	5,27334	908,28	26,03
17,3104	5,12291	635,74	18,22
18,2079	4,87238	433,56	12,43
18,4636	4,80547	727,13	20,84
19,46	4,56161	3187,27	91,35
20,0756	4,42311	1393,22	39,93
21,6762	4,09998	1576,06	45,17
22,9254	3,87931	1254,01	35,94
23,2534	3,82534	3284,1	94,13
23,789	3,74041	2446,77	70,13
24,2503	3,67029	918,98	26,34
24,7678	3,59477	612,09	17,54
25,8167	3,45105	3489,04	100
27,0213	3,29987	560,44	16,06
27,9092	3,19688	158,4	4,54
28,5985	3,12137	374,56	10,74
29,2965	3,04605	218,5	6,26
29,7343	3,00468	369,86	10,6
30,1941	2,95996	331	9,49
32,2394	2,7744	121,27	3,48
32,8731	2,72461	547,75	15,7

Оксалат AP1189, форма XVI

XRPD-дифрактограмма для оксалатной соли AP1189 (паттерн 2), выкристаллизованной из ацетона, представлена на Фиг. 27. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для оксалатной соли (паттерн 2) представлен в Таблице 22.

Таблица 22: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для оксалата (паттерн 2) из ацетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
9,4812	9,32829	213,07	10,76
11,2719	7,85012	650,76	32,86
12,1183	7,30367	220,43	11,13
13,0908	6,75757	112,09	5,66
13,9612	6,34341	478,29	24,15
15,2544	5,80845	324,46	16,39
15,898	5,57471	1338,77	67,61
16,4116	5,4014	416,06	21,01
17,1359	5,1747	1606,29	81,12
17,9059	4,95387	1980,2	100
18,9149	4,69182	528,99	26,71
19,5773	4,53453	1768,33	89,3
20,0364	4,43166	1097,18	55,41
21,2196	4,18715	1066,83	53,87
22,0167	4,03734	440,36	22,24
22,6679	3,9228	1185,33	59,86
23,0104	3,86518	733,85	37,06
23,3684	3,80677	872,51	44,06
24,1748	3,68159	1377,48	69,56
24,3941	3,64898	1473,07	74,39
24,7636	3,59536	607,76	30,69
25,3618	3,51191	1006,2	50,81
25,7384	3,45851	366,83	18,52
26,3029	3,38835	461,15	23,29
27,3315	3,26312	1359,3	68,64
28,43	3,13949	406,26	20,52
29,8952	2,98887	274,54	13,86
30,4479	2,93586	457,22	23,09
31,2648	2,861	142,51	7,2
32,1862	2,78117	104,33	5,27

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
33,3237	2,68879	132,12	6,67
33,8688	2,64675	154,16	7,79
34,2555	2,61776	191,52	9,67
34,8614	2,5715	107,77	5,44

Оксалат AP1189, форма XVII

XRPD-дифрактограмма для оксалатной соли AP1189 (паттерн 4), выкристаллизованной из THF, представлена на Фиг. 28. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для оксалатной соли (паттерн 4) представлен в Таблице 23.

Таблица 23: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для оксалата (паттерн 4) из THF. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
6,3181	13,98948	2384,52	98,7
8,1738	10,81722	70,4	2,91
10,5526	8,38352	2415,83	100
11,7369	7,54012	942,41	39,01
12,3228	7,18288	950,21	39,33
12,5733	7,04032	282,57	11,7
12,875	6,87604	519,84	21,52
13,2362	6,68366	89,53	3,71
14,0559	6,3009	588,24	24,35
14,2029	6,23602	569,99	23,59
15,8039	5,6077	284,16	11,76
16,0669	5,51651	324,39	13,43
17,0726	5,19374	809,18	33,5
17,7878	4,98649	345,64	14,31
18,4337	4,81321	1051,56	43,53
19,0388	4,65772	111,88	4,63
19,2304	4,61554	251,01	10,39
19,7672	4,4914	1361,5	56,36
20,2529	4,38479	312,67	12,94

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
20,6597	4,29935	413,55	17,12
20,9554	4,23934	722,78	29,92
21,3823	4,15566	252,83	10,47
21,7977	4,07739	397,86	16,47
21,9785	4,04091	211,05	8,74
22,2699	3,992	329,34	13,63
22,6213	3,93077	878,11	36,35
23,2335	3,82856	349,11	14,45
23,517	3,78305	702,57	29,08
23,7795	3,74188	1071,63	44,36
24,4105	3,64656	424,2	17,56
24,7951	3,58791	104,42	4,32
25,4426	3,50094	211,14	8,74
25,8594	3,44545	657,65	27,22
26,0571	3,41975	541,52	22,42
26,5554	3,35393	72,07	2,98
27,1137	3,28884	147,15	6,09
27,5269	3,24041	139,31	5,77
27,8473	3,20119	46,04	1,91
28,3054	3,15302	258,71	10,71
28,6747	3,11068	101,9	4,22
29,0198	3,07701	115,18	4,77
30,0442	2,97439	642,27	26,59
31,1015	2,87565	58,92	2,44
33,0328	2,7118	49,68	2,06
33,6771	2,66138	64,96	2,69
34,2549	2,61563	22,71	0,94

Соль AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, форма XVIII

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.),

представлена на Фиг. 29. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (паттерн 1) представлен в Таблице 24.

Таблица 24: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (паттерн 1) из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.).

Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [2θ]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
5,1412	17,18901	74,2	4,85
6,54	13,51547	654,67	42,8
7,6658	11,53287	63,53	4,15
9,3718	9,43695	250,57	16,38
9,8668	8,96463	153,81	10,06
10,402	8,50455	214,98	14,05
10,9801	8,05138	117,55	7,69
11,5235	7,67925	673,45	44,03
12,2098	7,2431	124,1	8,11
12,9822	6,81949	581,07	37,99
13,6946	6,46629	561,07	36,68
13,9583	6,34474	251,61	16,45
14,345	6,16946	118,72	7,76
14,788	5,99059	1529,62	100
15,5959	5,67733	160,54	10,5
15,8762	5,5777	338,29	22,12
16,1184	5,49898	574,21	37,54
17,2105	5,15243	315,7	20,64
18,131	4,89288	262,31	17,15
18,3504	4,83086	148,91	9,73
18,8333	4,71198	392,27	25,64
19,7635	4,49224	398,89	26,08
21,0597	4,21859	535,54	35,01
21,5101	4,13126	268,38	17,55
22,2216	3,99725	162,99	10,66
22,7338	3,91158	214,89	14,05
23,1598	3,8374	165,06	10,79

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
23,8376	3,7329	280,8	18,36
25,0641	3,55295	203,63	13,31
25,6703	3,47039	163,36	10,68
26,0558	3,41992	103,35	6,76
27,1796	3,28102	169,26	11,07
28,7362	3,10673	78,1	5,11
30,0563	2,97322	53,81	3,52
31,5327	2,8373	32,12	2,1

Оксоглутарат AP1189, форма XIX

XRPD-дифрактограмма для оксоглутаратной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из ацетона, представлена на Фиг. 30. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для оксоглутаратной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 25.

Таблица 25: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для оксоглутарата (паттерн 1) из ацетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
9,1083	9,70943	477,95	11,66
10,7459	8,23315	495,72	12,1
11,7595	7,51943	326,29	7,96
11,9888	7,38223	1205,72	29,42
12,8261	6,90214	1716,69	41,89
13,2196	6,69755	1567	38,24
13,3525	6,63121	2125,73	51,88
13,8276	6,39912	275,65	6,73
14,0138	6,31972	404,29	9,87
15,9327	5,56267	304,57	7,43
16,4363	5,39333	2897,8	70,72
16,8348	5,26657	4097,71	100
17,0851	5,18996	2766,55	67,51
17,9377	4,94515	772,63	18,86

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
18,2986	4,84842	340,41	8,31
19,4963	4,5532	718,78	17,54
20,0696	4,42442	924,41	22,56
20,8084	4,26896	1505,3	36,74
21,6016	4,11397	3079,97	75,16
21,9908	4,04204	800,41	19,53
22,9225	3,87981	615,58	15,02
23,4067	3,80062	3422,59	83,52
23,6024	3,76956	3716,86	90,71
24,0809	3,69267	1988,14	48,52
24,1593	3,69001	1705,36	41,62
25,7946	3,4511	992,25	24,21
26,5255	3,35764	3336,34	81,42
26,9122	3,31026	3545,15	86,52
27,4146	3,25073	816,47	19,93
27,8612	3,19962	818,49	19,97
28,8582	3,09132	551,01	13,45
29,9137	2,9846	238,13	5,81
30,337	2,94391	890,96	21,74
30,8796	2,8934	536,6	13,1
32,2965	2,76963	570,06	13,91
32,6262	2,74239	457,46	11,16
33,1486	2,70036	572,75	13,98
33,8402	2,64673	328,06	8,01
34,6933	2,58358	456,51	11,14

Соль AP1189 и DL-миндальной кислоты, форма XX

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 2), выкристаллизованной из метилэтилкетона, представлена на Фиг. 31. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли DL-миндальной кислоты (паттерн 2) представлен в Таблице 26.

Таблица 26: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли DL-миндальной кислоты (паттерн 2) из метилэтилкетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [$^{\circ}2\theta$]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
5,3278	16,58759	1845	55,02
9,5789	9,23344	2024,97	60,39
9,968	8,87386	2381,68	71,02
10,6699	8,28474	231,21	6,89
10,8512	8,15348	328,99	9,81
11,7447	7,53513	368,64	10,99
12,0395	7,35127	603,48	18,00
12,3648	7,15856	1003,51	29,92
13,3371	6,63884	1307,90	39,00
13,9345	6,35027	169,90	5,07
14,7843	5,99208	2603,01	77,62
15,304	5,78972	241,37	7,2
16,0411	5,52532	758,96	22,63
16,8321	5,26741	1019,62	30,41
17,0395	5,19944	178,31	5,32
17,3113	5,12267	830,26	24,76
17,6081	5,03696	738,87	22,03
17,9246	4,94873	1940,47	57,87
18,5095	4,79366	874,43	26,08
19,1041	4,64578	2097,59	62,55
19,7677	4,49129	625,71	18,66
20,2411	4,3873	503,03	15,00
20,6976	4,29157	616,33	18,38
21,2349	4,18417	1247,47	37,20
21,4535	4,14203	2057,15	61,34
21,8113	4,07152	163,21	4,87
22,8944	3,88451	381,11	11,36
24,1665	3,68283	2677,35	79,84
24,5371	3,62805	739,38	22,05

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
24,7981	3,59044	1227,19	36,60
25,4748	3,49658	3353,42	100
26,3652	3,38048	266,48	7,95
26,885	3,31630	824,52	24,59
27,1313	3,28675	532,22	15,87
27,5018	3,24331	648,76	19,35
28,0542	3,18068	402,6	12,01
28,3699	3,14600	228,01	6,80
29,6695	3,01110	302,57	9,02
30,3377	2,94628	551,12	16,43
31,2069	2,86617	280,40	8,36
32,3828	2,76473	130,17	3,88
32,7924	2,73113	272,61	8,13
33,0937	2,70695	199,35	5,94
33,4812	2,67650	153,52	4,58
34,3739	2,60901	154,65	4,61
34,6967	2,58333	89,00	2,65

Соль AP1189 и DL-миндальной кислоты, форма XXI

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 3), выкристаллизованной из ацетона, представлена на Фиг. 32. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли DL-миндальной кислоты (паттерн 3) представлен в Таблице 27.

Таблица 27: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли DL-миндальной кислоты (паттерн 3) из ацетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
5,3893	16,39843	4912,28	88,86
9,7591	9,06332	3991,44	72,2
10,0419	8,80866	5528,14	100
11,2198	7,88644	781,77	14,14
11,5373	7,66373	229,46	4,15

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
11,7936	7,504	1004,79	18,18
12,6722	6,98565	1846,06	33,39
13,5326	6,54335	2579,7	46,66
14,3544	6,17052	699,64	12,66
15,0397	5,89088	1043,83	18,88
15,4731	5,72682	1523,04	27,55
15,6775	5,65264	1495,79	27,06
15,8208	5,59712	378,04	6,84
16,5687	5,35053	3283,44	59,39
17,1736	5,16342	1270,64	22,98
18,1157	4,89697	3148,28	56,95
19,5677	4,53675	762,3	13,79
20,2232	4,39116	892,62	16,15
20,6533	4,30067	1765,5	31,94
21,1402	4,20269	2967,73	53,68
21,7114	4,09342	2549,07	46,11
22,5571	3,94182	860,51	15,57
23,255	3,82508	1053,7	19,06
23,5888	3,77171	2097,93	37,95
24,5508	3,62604	5283,58	95,58
25,3869	3,50849	2895,23	52,37
26,0622	3,41909	1624,06	29,38
27,0317	3,29589	972,29	17,59
27,2552	3,27209	1730,57	31,3
28,664	3,11439	405,06	7,33
28,9743	3,08174	371,42	6,72
29,8399	2,99429	436,53	7,9
30,4007	2,94032	770,85	13,94
30,6937	2,91051	239,34	4,33
31,1806	2,86854	293,27	5,31
32,8239	2,72858	186,18	3,37
33,4914	2,67571	336,08	6,08

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
33,9645	2,63951	205,17	3,71
34,5199	2,59831	222,06	4,02

Соль AP1189 и гиппуровой кислоты, форма XXII

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и гиппуровой кислоты (паттерн 1), выкристаллизованной из метилэтилкетона, представлена на Фиг. 33. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли гиппуровой кислоты (паттерн 1) представлен в Таблице 28.

Таблица 28: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли гиппуровой кислоты (паттерн 1) из метилэтилкетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
8,6143	10,25659	113,08	8,83
9,598	9,21503	527,96	41,23
9,8144	9,00493	260,1	20,31
10,8895	8,12492	928,65	72,51
11,4793	7,70874	893,63	69,78
11,7567	7,52125	410,35	32,04
12,6953	6,97294	640,66	50,03
13,255	6,67974	664,76	51,91
13,8253	6,40018	374,81	29,27
14,1095	6,27188	395,92	30,92
14,4273	6,13954	822,58	64,23
14,8688	5,95818	960,42	74,99
15,5334	5,70474	717,01	55,99
16,3714	5,4101	289,13	22,58
17,4516	5,08178	564,67	44,09
18,0621	4,91136	797,05	62,24
19,4664	4,55635	312,87	24,43
20,0768	4,42284	1099,31	85,84
20,686	4,29394	945,98	73,87

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
20,9823	4,23046	638,13	49,83
21,989	4,04236	1034,88	80,81
22,3837	3,97197	1097	85,66
22,781	3,90358	958,14	74,82
23,1141	3,84489	610,08	47,64
24,0708	3,69726	1280,66	100
24,489	3,63506	1255,08	98,00
25,2989	3,5205	684,15	53,42
25,7814	3,45569	537,56	41,98
27,1059	3,28976	557,88	43,56
28,072	3,17871	304,59	23,78
29,1378	3,06482	381,24	29,77

Соль AP1189 и муравьиной кислоты, форма XXIII

XRPD-дифрактограмма для формиатной соли AP1189 (паттерн 1), выкристаллизованной из ацетона, представлена на Фиг. 34. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для формиатной соли (паттерн 1) представлен в Таблице 29.

Таблица 29: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для формиата (паттерн 1) из ацетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
7,3974	11,95078	545,69	3,73
10,3677	8,53261	1240,38	8,47
10,6166	8,33313	1104,27	7,54
12,1932	7,25896	1192,4	8,14
13,2943	6,66011	12637,58	86,28
14,1263	6,26963	1121,3	7,66
15,0608	5,88266	14646,45	100
15,2423	5,81303	2665,72	18,2
16,7797	5,28372	2633,7	17,98
17,3341	5,11595	8220,13	56,12

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
17,9963	4,92918	2302,64	15,72
18,4846	4,80007	7429,09	50,72
18,7509	4,73248	7824,4	53,42
18,9261	4,68908	7877,5	53,78
19,1184	4,64235	4567,83	31,19
20,5992	4,31184	5415,68	36,98
20,8504	4,26047	1014,98	6,93
21,3519	4,1615	596,99	4,08
21,845	4,06867	8642,95	59,01
22,3365	3,98024	835,56	5,7
22,5988	3,93464	2569,5	17,54
22,7594	3,90723	4206,51	28,72
23,1395	3,84391	843,2	5,76
23,6272	3,76566	8913,09	60,85
24,0258	3,70408	3919,64	26,76
24,5257	3,6297	1772,27	12,1
24,8627	3,58126	2985,77	20,39
25,5562	3,48562	11808,59	80,62
26,7988	3,32676	1871,33	12,78
27,1478	3,28479	5298,04	36,17
27,555	3,23716	1232,48	8,41
28,1048	3,17508	688,88	4,7
28,5576	3,12575	1537,8	10,5
28,8538	3,09433	3072,99	20,98
29,2239	3,05598	2924,78	19,97
30,4606	2,93468	795,57	5,43
30,8589	2,8977	822,88	5,62
31,6975	2,82292	355,5	2,43
32,2437	2,77634	361,16	2,47
32,676	2,74059	1050,97	7,18
33,0782	2,70818	1100,1	7,51
34,0175	2,63552	712,7	4,87

Соль AP1189 и L-молочной кислоты, форма XXIV

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и L-молочной кислоты (паттерн 1), выкристаллизованной из ацетона, представлена на Фиг. 35. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли L-молочной кислоты (паттерн 1) представлен в Таблице 30.

Таблица 30: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли L-молочной кислоты (паттерн 1) из ацетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [2θ]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
3,8307	23,06604	3178,24	47,86
7,6777	11,51498	1767,12	26,61
9,8772	8,95518	6641,34	100
11,9193	7,42511	4378,1	65,92
13,5622	6,52914	518,09	7,8
14,0188	6,31748	708,8	10,67
14,2103	6,2328	605,57	9,12
14,6766	6,03078	123,41	1,86
15,409	5,75051	1357,73	20,44
15,7676	5,62053	469,6	7,07
18,0461	4,91568	554,63	8,35
18,2556	4,85976	852	12,83
18,6623	4,75475	897,72	13,52
19,2881	4,60186	483,92	7,29
19,8255	4,47833	386,24	5,82
20,1676	4,40313	1223,74	18,43
20,4033	4,3528	919,15	13,84
20,6573	4,29984	1559,52	23,48
20,8905	4,25237	990,19	14,91
21,3526	4,16138	1157,33	17,43
21,646	4,10562	908,23	13,68
22,3961	3,96979	855,37	12,88
22,6249	3,93017	939,37	14,14
22,971	3,87172	2321,73	34,96

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
23,2857	3,82011	441,69	6,65
23,7043	3,75359	592,41	8,92
23,9203	3,72017	1448,41	21,81
25,3489	3,51366	1592,32	23,98
25,8516	3,44647	814,66	12,27
27,4586	3,24831	2881,16	43,38
27,8125	3,20777	443,85	6,68
28,5067	3,13122	1135,06	17,09
28,663	3,1145	927,83	13,97
29,5915	3,01635	53,45	0,8
29,9951	2,97668	37,42	0,56
30,429	2,93765	222,79	3,35
31,4341	2,84598	106,84	1,61
31,8482	2,8099	177,22	2,67
33,0644	2,70928	164,9	2,48
33,6444	2,66389	179,49	2,7

Соль AP1189 и DL-молочной кислоты, форма XXV

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и DL-молочной кислоты (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.), представлена на Фиг. 36. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли DL-молочной кислоты (паттерн 1) представлен в Таблице 31.

Таблица 31: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли DL-молочной кислоты (паттерн 1) из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
3,8162	23,15347	1804,22	34,05
7,6494	11,55762	1162,58	21,94
9,8321	8,9962	5298,36	100
11,8679	7,45715	3991,73	75,34
13,6586	6,48328	804,02	15,17

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
14,1081	6,27769	790,27	14,92
14,2862	6,19986	766,33	14,46
15,3333	5,77875	955,8	18,04
15,8231	5,60095	461,73	8,71
18,161	4,88484	815,96	15,4
18,5718	4,77771	802,78	15,15
19,2085	4,62076	490,09	9,25
19,7509	4,49507	401,86	7,58
20,5233	4,32761	965,62	18,22
20,9608	4,23826	1332,56	25,15
21,282	4,17503	639,09	12,06
21,5473	4,12421	839,68	15,85
22,4898	3,95019	262,35	4,95
22,6827	3,92028	577,78	10,9
22,8882	3,88554	782,98	14,78
23,2724	3,82226	1405,85	26,53
23,5751	3,77386	564,88	10,66
23,8954	3,72399	1240,54	23,41
25,0342	3,55417	184,12	3,48
25,5625	3,48479	1065,01	20,1
26,0731	3,41769	771,57	14,56
27,6295	3,2286	1820,33	34,36
28,6694	3,11382	923,63	17,43
29,3516	3,04046	87,68	1,65
29,6094	3,01458	79,61	1,5
29,8349	2,9923	57,71	1,09
30,216	2,95542	62,38	1,18
30,6416	2,91775	94,23	1,78
31,5599	2,83492	87,33	1,65
31,9945	2,79739	92,91	1,75
34,1244	2,62751	173,05	3,27

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, форма XXVI

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 1), выкристаллизованной из ацетона, представлена на Фиг. 37. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли глутаровой кислоты (паттерн 1) представлен в Таблице 32.

Таблица 32: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли глутаровой кислоты (паттерн 1) из ацетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [2θ]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
3,2187	27,45066	1273,8	44,98
6,2662	14,10535	91,37	3,23
8,2746	10,68563	2609,46	92,15
8,6516	10,22081	1050,19	37,08
9,8059	9,02016	1139,11	40,22
10,0791	8,76902	223,29	7,89
10,4696	8,44977	349,34	12,34
12,8461	6,89144	1821,76	64,33
13,6255	6,49895	355,14	12,54
14,3832	6,15823	1410,65	49,81
15,0994	5,86773	1435,45	50,69
15,8515	5,59098	2831,89	100
16,2437	5,45684	1350,34	47,68
17,0593	5,19775	800,86	28,28
17,4716	5,07602	467,92	16,52
17,9619	4,93854	515,41	18,2
18,3427	4,83288	132,32	4,67
19,0191	4,66636	1161,13	41
19,7618	4,49262	942,09	33,27
20,1675	4,40316	327,58	11,57
20,5267	4,32691	479,36	16,93
21,0323	4,22402	514,69	18,17
21,4391	4,14478	927,37	32,75
21,7032	4,09494	1737,14	61,34
21,9433	4,05068	2661,11	93,97

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
23,0149	3,86444	761,72	26,9
23,6232	3,76629	871,91	30,79
24,1144	3,69067	335,65	11,85
24,5213	3,62734	178,61	6,31
24,9925	3,56296	523,88	18,5
26,0019	3,42689	608,37	21,48
26,47	3,36733	449,64	15,88
27,108	3,28951	1957,29	69,12
27,6238	3,22926	659,12	23,28
28,1734	3,1675	497,17	17,56
28,8455	3,09521	1331,98	47,04
29,4794	3,03008	690,69	24,39
30,5566	2,92567	279,74	9,88
31,4382	2,84561	247,41	8,74
32,3422	2,76811	174,16	6,15
33,8394	2,64898	126,9	4,48

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, форма XXVII

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 2), выкристаллизованной из метилэтилкетона, представлена на Фиг. 38. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли глутаровой кислоты (паттерн 2) представлен в Таблице 33.

Таблица 33: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли глутаровой кислоты (паттерн 2) из метилэтилкетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
6,2713	14,09393	1348,45	21,68
10,0606	8,79234	2465,26	39,64
10,7964	8,19475	1055,44	16,97
12,5578	7,04898	1369,87	22,03
12,7174	6,96091	816,87	13,14

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
13,4536	6,5816	976,38	15,7
14,0559	6,30088	4576,13	73,58
14,3305	6,18077	2421,41	38,94
14,7434	6,00859	2331,2	37,48
15,1147	5,86181	3300,67	53,07
15,3445	5,77454	1725,44	27,74
15,6849	5,64529	297,83	4,79
16,5052	5,37099	3574,38	57,47
16,7069	5,30659	2329,22	37,45
16,9302	5,23709	3892,59	62,59
17,4284	5,08848	3107,29	49,96
18,0004	4,92807	1304,54	20,98
18,3123	4,84484	3268,21	52,55
18,6803	4,7502	1268,95	20,4
18,9049	4,6904	348,68	5,61
19,2764	4,60083	230,03	3,7
19,6067	4,52407	213,08	3,43
20,1361	4,4063	1951,43	31,38
20,2103	4,4012	1852,93	29,79
20,4529	4,33876	1029,79	16,56
20,9143	4,24407	525,31	8,45
21,2592	4,17598	1295,43	20,83
21,6882	4,09434	6219,02	100
22,1229	4,01487	3700,13	59,5
22,5809	3,93447	3263,88	52,48
23,1992	3,83097	666,23	10,71
23,9542	3,71192	738,95	11,88
24,3918	3,64631	1342,56	21,59
24,9548	3,56529	4913,53	79,01
25,5599	3,48226	4269,78	68,66
25,9989	3,42444	1726,37	27,76
26,5216	3,35813	3601,16	57,91

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
26,8383	3,3192	1448,36	23,29
27,1448	3,28242	3733,35	60,03
27,6013	3,22916	1037	16,67
28,1593	3,16643	3739,98	60,14
28,7121	3,10671	4338,65	69,76
28,9792	3,07869	1514,53	24,35
29,3573	3,03989	1131,3	18,19
29,7049	3,0051	1374,88	22,11
30,5161	2,92703	742,83	11,94
31,3096	2,85464	2126,37	34,19
32,0253	2,79246	1658,17	26,66
32,9797	2,71379	391,9	6,3
34,0663	2,62968	459,08	7,38

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, форма XXVIII

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн 4), выкристаллизованной из ацетона, представлена на Фиг. 91. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли глутаровой кислоты (паттерн 4) представлен в Таблице 34.

Таблица 34: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли глутаровой кислоты (паттерн 4) из ацетона. Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
6,2649	14,10824	2317,26	45,92
8,856	9,98546	1016,84	20,15
10,0581	8,79456	1068,48	21,17
10,3774	8,52465	827,42	16,4
10,7078	8,25549	282,03	5,59
12,5708	7,04173	1531,07	30,34
13,4458	6,58542	495,2	9,81
13,8282	6,39883	372,75	7,39
14,2416	6,21914	2854,8	56,57

Положение [°2θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
15,238	5,81468	2052,8	40,68
15,5797	5,6879	878,27	17,4
16,4839	5,37788	1494,63	29,62
16,8787	5,25296	5046,34	100
17,4128	5,09303	1366,17	27,07
18,1957	4,87561	1005,32	19,92
19,1108	4,64417	1212,63	24,03
19,7816	4,48446	372,75	7,39
20,1893	4,39845	1158,28	22,95
20,6392	4,30358	1641,43	32,53
20,9102	4,24841	1980,44	39,25
21,6891	4,09756	1391,84	27,58
21,9308	4,05295	1854,79	36,76
22,5489	3,94324	675,52	13,39
23,0328	3,86147	1238,92	24,55
23,5993	3,77005	740,75	14,68
23,8463	3,72846	584,45	11,58
24,536	3,6282	3003,71	59,52
24,949	3,56907	820,3	16,26
25,2746	3,52382	778,83	15,43
26,0869	3,41591	1010,15	20,02
27,1988	3,27874	738,77	14,64
27,8279	3,20604	827,7	16,4
28,372	3,14577	1720,94	34,1
29,2659	3,04917	634,85	12,58
29,631	3,01492	674,74	13,37
30,5003	2,93095	356,34	7,06
30,9655	2,88797	448,36	8,88
31,4367	2,84574	415,64	8,24
32,4495	2,7592	328,32	6,51
33,6052	2,66691	196,33	3,89
34,3331	2,61202	366,12	7,26

Соль AP1189 и адипиновой кислоты, форма XXIX

XRPD-дифрактограмма для соли AP1189 и адипиновой кислоты (паттерн 1), выкристаллизованной из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.), представлена на Фиг. 39. Соответствующий перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли адипиновой кислоты (паттерн 1) представлен в Таблице 35.

Таблица 35: Перечень пиков на XRPD-дифрактограмме для соли адипиновой кислоты (паттерн 1) из смеси 2-пропанол/вода (80:20% объем./объем.). Характеристические пики указаны жирным шрифтом.

Положение [$^{\circ}2\theta$]	Межплоскостное расстояние [\AA]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
5,2288	16,9012	374,38	14,26
10,4544	8,46204	332,6	12,67
11,1721	7,92002	402,89	15,35
12,7447	6,94605	331,3	12,62
13,3934	6,61103	2624,96	100
14,5087	6,10526	2071,88	78,93
15,3038	5,78982	468,09	17,83
15,7578	5,62399	302,36	11,52
17,0607	5,19734	820,45	31,26
17,6454	5,0264	1305,13	49,72
18,0415	4,91694	783,53	29,85
18,794	4,72173	270,99	10,32
19,157	4,63306	977,8	37,25
20,5149	4,32579	76,13	2,9
21,0048	4,22949	277,16	10,56
21,389	4,15438	746,25	28,43
22,3725	3,97063	121,59	4,63
22,751	3,90866	583,38	22,22
22,996	3,86757	720,73	27,46
23,5265	3,78155	1287,83	49,06
23,9413	3,71696	408,65	15,57
24,4366	3,63972	198,1	7,55
24,8265	3,58641	586,6	22,35

Положение [°2 θ]	Межплоскостное расстояние [Å]	Высота [интенсивность]	Относительная интенсивность [%]
25,3953	3,50735	1334,01	50,82
25,5279	3,48943	1466,02	55,85
26,0524	3,42035	225,22	8,58
26,2942	3,38664	103,24	3,93
27,0894	3,29173	1235,27	47,06
27,4729	3,24665	840,7	32,03
28,0693	3,17637	83,67	3,19
28,9363	3,08315	67,85	2,58
29,4981	3,0282	169,21	6,45
30,5878	2,92275	295,43	11,25
32,1777	2,78189	215,64	8,21
33,9424	2,64118	87,52	3,33
34,5436	2,59658	170,22	6,48

Заключение

Данные рентгеновской порошковой дифрактометрии собраны для подборки различных солей AP1189.

Пример 4: Термогравиметрический анализ/дифференциальная сканирующая калориметрия и дифференциальная сканирующая калориметрия

Методы

Для оценки методом TGA/DSC, приблизительно 5-10 мг вещества вносили в предварительно взвешенную открытый алюминиевый тигель, помещали в автоматически синхронизированный DSC-калориметр TA Instruments Discovery SDT 650 и поддерживали при комнатной температуре. Затем, образец нагревали со скоростью 10 °C/мин от 30 °C до 400 °C, в процессе чего регистрировали изменения массы образца, а также величину теплового потока (DSC). В качестве газа для продувки образца использовали азот со скоростью потока 200 см³/мин.

Для оценки методом DSC, приблизительно 1-5 мг вещества взвешивали в алюминиевом тигле для DSC и негерметично закрывали алюминиевой крышкой. Затем, тигель с образцом помещали в дифференциальный сканирующий калориметр TA Instruments Discovery DSC 2500, оснащенный охладителем RC90. Образец и стандарт нагревали до 230 °C или 240 °C со скоростью 10 °C/мин, и отслеживали полученную величину теплового потока. Образец заново охлаждали до 20 °C, а затем повторно

нагревали до 230 °С или 240 °С со скоростью 10 °С/мин. В качестве газа для продувки образца использовали азот со скоростью потока 50 см³/мин.

Результаты

Результаты оценки методами TGA/DSC и DSC представлены в Таблице 36.

Таблица 36: Данные TGA/DSC (*) и DSC (**) для солей AP1189.

Противоион	Растворитель	Результаты TGA/DSC или DSC
Уксусная кислота	Ацетонитрил, паттерн 1	Начало эндотермического перехода 192°С (**)
Уксусная кислота	Этилацетат, паттерн 1 + 2	Начало эндотермического перехода 172°С (*). Примечание: Температурные данные получена образце в 2-МеТН
Уксусная кислота	ТНФ, паттерн 3	Начало эндотермического перехода 101°С (*)
<i>пара</i> -толуолсульфоновая кислота	2-пропанол/вода (90/10 объем./объем.) / метанол, паттерн 1	Начало эндотермического перехода 234°С (*)
Фумаровая кислота	2-пропанол/вода (90/10 объем./объем.), паттерн 1	Начало эндотермического перехода 215 °С (*)
Янтарная кислота	2-пропанол:вода (90/10 объем./объем.)	Начало эндотермического перехода 195 °С. (*)
Нападизилат, паттерн 1	2-пропанол/вода (90/10 объем./объем.)	Начало 1-го перехода 87 °С (*) Начало 2-го перехода 187 °С (*)
Эзилат, паттерн 1	метилэтилкетон	Начало перехода 207 °С (*)
Эдизилат, паттерн 1	2-пропанол/вода (80/20 объем./объем.)	Начало 1-го перехода 78 °С (*) Начало 2-го перехода 151 °С (*)
Эдизилат, паттерн 2	метилэтилкетон	Начало перехода 225 °С (*)
Эдизилат, паттерн 4	ТНФ	Начало перехода 208 °С (*)
Эдизилат, паттерн 5	2-пропанол/вода (80/20 объем./объем.)	Начало 1-го перехода 59 °С (*) Начало 2-го перехода 151 °С (*)
Нитрат, паттерн 1	ТНФ	Начало перехода 179 °С (*)
Цикламат, паттерн 2	ТНФ	Начало перехода 130 °С (*)
Цикламат, паттерн 4	ацетон	Начало перехода 138 °С (*)
Цикламат, паттерн 5	ТНФ	Начало перехода 141 °С (*)
Безилат, паттерн 1	2-пропанол/вода (80/20 объем./объем.)	Начало перехода 216 °С (*)
Оксалат, паттерн 1	2-пропанол/вода (80/20 объем./объем.)	Пик 211 °С (*)
Оксалат, паттерн 2	ацетон	Начало перехода 207 °С (*)

Противоион	Растворитель	Результаты TGA/DSC или DSC
(+)-Камфор-10-сульфоновая кислота, паттерн 1	2-пропанол/вода (80/20 объем./объем.)	Начало перехода 205 °С (*)
Оксоглутарат, паттерн 1	ацетон	Начало перехода 81 °С (*)
DL-миндальная кислота, паттерн 2	метилэтилкетон	Начало перехода 110 °С (*)
Гиппуровая кислота, паттерн 1	метилэтилкетон	Начало перехода 139 °С (*)
Муравьиная кислота, паттерн 1	ацетон	Начало перехода 169 °С (*)
L-молочная кислота, паттерн 1	ацетон	Начало перехода 189 °С (*)
DL-молочная кислота, паттерн 1	2-пропанол/вода (80/20 объем./объем.)	Начало перехода 198 °С (*)
Глутаровая кислота, паттерн 1	ацетон	Начало 1-го перехода 109 °С (*) Начало 2-го перехода 160 °С (*)
Глутаровая кислота, паттерн 2	метилэтилкетон	Начало перехода 163 °С (*)
Глутаровая кислота, паттерн 4	ацетон	Начало 1-го перехода 145 °С (*) Начало 2-го перехода 160 °С (*)
Адипиновая кислота, паттерн 1	2-пропанол/вода (80/20 объем./объем.)	Начало перехода 183 °С (*)

Пример 5: Ядерный магнитный резонанс

Методы

ЯМР-эксперименты проводили на спектрометре Bruker AVIIIHD, оснащенный криозондом DCH или PRODIGY, эксплуатируемом при 500,12 или 500,23 МГц для протонов. Эксперименты проводили в дейтерированном DMSO, и каждый образец был приготовлен в концентрации ~10 мМ.

Результаты

Значения химических сдвигов и накопления сигналов ^1H -ЯМР для солей AP1189 представлены в Таблице 37.

Таблица 37: Значения химических сдвигов и накопления сигналов ^1H -ЯМР для солей AP1189 в DMSO- d_6 .

Соль AP1189	Данные ^1H -ЯМР	
	Химический сдвиг (м. д.)	Накопление
Уксусная кислота	8,16	1,00
	7,89	1,04
	7,78	1,05
	7,63	2,04
	6,99	1,00
	6,65	1,07

	6,48	1,20
	6,30	1,72
	6,21	2,31
	4,04	0,28
	3,64	0,40
	3,57	1,32
	1,98	0,30
	1,84	2,98
	1,26	0,54
	1,17	0,18
	0,87	0,09
	Химический сдвиг (м. д.)	Накопление
	11,07	0,97
	8,16	1,00
	7,92	1,08
	7,82	1,08
	7,74	1,09
	7,66	1,11
	7,49	2,32
	7,37	3,26
	7,15	3,29
	6,80	1,05
	6,59	1,11
	6,34	2,04
	2,28	3,18
	2,04	0,16
	1,87	0,05
	1,27	0,77
	0,85	0,11
<i>пара</i> -толуолсульфоновая кислота	Химический сдвиг (м. д.)	Накопление
	13,34	1,42
	8,17	1,00
	7,90	1,37
	7,80	1,18
	7,73	1,14
	7,65	1,23
	7,08	0,92
	6,76	0,90
	6,52	0,91
	6,46	1,73
	6,41	0,94
Фумаровая кислота	Химический сдвиг (м. д.)	Накопление
	13,34	1,42
	8,17	1,00
	7,90	1,37
	7,80	1,18
	7,73	1,14
	7,65	1,23
	7,08	0,92
	6,76	0,90
	6,52	0,91
	6,46	1,73
	6,41	0,94

	6,33	0,92
	2,09	0,17
	1,90	0,01
	1,24	0,16
Янтарная кислота	Химический сдвиг (м. д.)	Накопление
	13,80	1,02
	8,17	1,00
	7,90	1,05
	7,79	1,08
	7,67	2,06
	7,05	1,47
	6,93	3,12
	6,71	1,06
	6,50	2,11
	6,29	0,98
	3,77	0,14
	2,33	4,10
	1,88	0,06
	1,23	0,32
1,04	0,29	
0,84	0,06	

Значения химических сдвигов и накопления сигналов ^1H -ЯМР для дополнительных солей AP1189 представлены ниже, будучи представленными в виде «относительное значение накопления (химический сдвиг в м. д.)».

Нападизилат AP1189, паттерн 1: 0,9004 (11,0566); 1 (8,8646); 0,8869 (8,1785); 1,0576 (7,9423); 0,908 (7,9008); 0,9585 (7,801); 0,9148 (7,7435); 0,9532 (7,6544); 3,6717 (7,4436); 1,8894 (7,4081); 0,9671 (7,1002); 0,929 (6,7843); 0,9571 (6,5594); 1,8182 (6,364).

Нападизилат AP1189, паттерн 2: 0,7543 (11,0629); 2,557 (8,8634); 1 (8,1806); 2,6217 (7,941); 0,974 (7,9028); 1,0037 (7,7975); 0,8754 (7,739); 1,0347 (7,656); 3,5752 (7,4103); 0,8399 (7,096); 0,7845 (6,7841); 0,7859 (6,5499); 1,5389 (6,3551); 2,0976 (1,764).

Эзилат AP1189, паттерн 1: 1 (11,2407); 1,0302 (8,1724); 1,0864 (7,9088); 1,1096 (7,7985); 1,0938 (7,7285); 1,1564 (7,6532); 3,1799 (7,5066); 1,0215 (7,0896); 1,0396 (6,7843); 1,0711 (6,5428); 2,0916 (6,3686); 2,2641 (2,4374); 3,2592 (1,0734).

Эдизилат AP1189, паттерн 1: 0,9389 (11,1051); 1 (8,1816); 1,1764 (7,915); 1,2168 (7,8057); 1,0864 (7,7419); 1,1486 (7,66119); 4,2764 (7,4823); 1,1528 (7,1064); 1,0797 (6,7887); 1,1652 (6,5561); 1,941 (6,3703); 3,1838 (2,6499).

Эдизилат AP1189, паттерн 2: 1 (8,1754); 1,0457 (7,9043); 1,055 (7,7933); 1,0496 (7,7126); 1,0385 (7,6399); 3,6468 (7,2657); 1,0648 (7,074); 1,0135 (6,758); 1,0489 (6,5107); 2,0588 (6,3692); 1,8314 (2,6762); 0,4358 (1,8961).

Эдизилат AP1189, паттерн 4: 0,9704 (11,1726); 0,3728 (8,6189); 1 (8,1889); 1,0879 (7,9082); 1,1163 (7,8048); 1,1018 (7,7262); 1,2479 (7,649); 3,9613 (7,4808); 1,239 (7,081); 1,0035 (6,7776); 0,9982 (6,5529); 1,9363 (6,364); 5,8322 (2,7036); 0,3181 (1,9026); 2,3234 (1,7578).

Эдизилат AP1189, паттерн 5: 1 (11,1488); 1,0198 (8,1751); 1,0482 (7,9077); 1,0504 (7,7991); 1,0194 (7,7345); 1,0616 (7,6536); 3,4068 (7,4789); 0,9855 (7,0894); 1,0035 (6,7829); 1,0279 (6,5554); 2,0024 (6,3682); 2,1727 (2,6737).

Нитрат AP1189, паттерн 1: 0,855 (11,0579); 1 (8,1758); 1,1992 (7,9089); 1,1124 (7,8009); 1,1028 (7,7426); 1,1063 (7,6607); 3,1664 (7,4236); 0,9762 (7,0947); 0,9159 (6,7819); 0,9574 (6,5523); 1,984 (6,3525); 0,3361 (2,0666); 0,2449 (1,909); 0,3598 (0,9061).

Цикламат AP1189, паттерн 2: 0,8634 (11,3476); 1 (8,1712); 1,0915 (7,9119); 1,0957 (7,7968); 1,0703 (7,7201); 1,1419 (7,6556); 3,5247 (7,5221); 1,0013 (7,0879); 1,0173 (6,7856); 1,0326 (6,5094); 2,0216 (6,3759); 1,0084 (2,8695); 0,0439 (2,0639); 2,0563 (1,889); 2,0597 (1,599); 1,0453 (1,4747); 2,129 (1,157); 3,1001 (1,0312); 0,0716 (0,9069).

Цикламат AP1189, паттерн 4: 0,9437 (11,3653); 1 (8,1707); 1,0501 (7,9029); 1,0542 (7,7958); 1,0598 (7,7205); 1,0888 (7,6517); 3,4746 (7,4706); 0,9954 (7,0905); 1,0072 (6,7896); 1,0321 (6,5128); 1,994 (6,3726); 1,0213 (2,877); 0,7166 (1,909); 1,9717 (1,8707); 2,0065 (1,5967); 0,9909 (1,4832); 2,0949 (1,1546); 3,0111 (1,037).

Безилат AP1189, паттерн 1: 0,8981 (11,0474); 1 (8,1732); 1,0646 (7,9073); 1,077 (7,8033); 1,0818 (7,7354); 1,0947 (7,6588); 2,0107 (7,5938); 3,1874 (7,4508); 3,2895 (7,3107); 1,0376 (7,0824); 1,0335 (6,7775); 1,0395 (6,5391); 2,042 (6,3614); 0,081 (1,9071); 0,1755 (1,0388).

Оксалат AP1189, паттерн 1: 1 (8,1532); 1,0304 (7,8871); 1,0453 (7,7725); 1,0065 (7,681); 1,0478 (7,6319); 2,9399 (7,1515); 1,1976 (7,0314); 1,0234 (6,7175); 2,04 (6,4104); 1,014 (6,3244); 0,105 (1,0377).

Оксалат AP1189, паттерн 2: 1 (8,1689); 1,0959 (7,902); 1,0853 (7,7878); 1,2373 (7,7194); 1,4553 (7,6482); 2,6457 (7,5415); 0,988 (7,0686); 1,0003 (6,7689); 2,0665 (6,4477); 0,9929 (6,3465); 0,063 (2,0968).

Оксалат AP1189, паттерн 4: 1 (8,1515); 1,0445 (7,8892); 1,0462 (7,7742); 1,0282 (7,6758); 1,0219 (7,6301); 2,6642 (7,1097); 1,2483 (7,024); 1,0034 (6,7159); 2,0859 (6,3975); 0,997 (6,3192); 0,1217 (1,7624).

Соль AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, паттерн 1: 0,8814 (11,1521); 1 (8,1744); 1,0627 (7,9089); 1,0996 (7,8055); 1,0638 (7,7356); 1,114 (7,6573); 3,3236 (7,4351); 1,012 (7,0913); 1,0191 (6,7741); 1,0391 (6,5267); 2,0264 (6,3743); 1,0414 (2,8818); 1,35 (2,661); 1,381 (2,3787); 1,0478 (2,2319); 1,0068 (1,9412); 0,0876 (1,9105); 0,9801 (1,8546); 1,1612 (1,7889); 2,1252 (1,276); 3,0996 (1,0314); 3,0831 (0,7379).

Оксоглутарат AP1189, паттерн 1: 1 (8,1669); 1,8014 (7,8993); 1,5121 (7,7883); 1,1804 (7,7205); 1,0352 (7,6395); 0,9369 (7,0709); 0,9511 (6,7756); 0,9802 (6,5257); 1,8945 (6,3703); 2,0183 (2,7771); 2,0935 (2,3762); 3,775 (2,0831); 0,2799 (1,9065).

Соль AP1189 и DL-миндальной кислоты, паттерн 2: 1 (8,1765); 1,1357 (7,9075); 1,1573 (7,8014); 2,282 (7,658); 2,4615 (7,373); 2,4095 (7,2395); 1,2411 (7,1718); 1,0362 (7,0527); 0,9926 (6,7419); 2,2546 (6,4249); 0,9906 (6,3355); 1,1242 (4,6566); 1,9165 (2,4309); 2,6899 (2,0752); 2,7184 (0,9137).

Соль AP1189 и DL-миндальной кислоты, паттерн 3: 1 (8,1719); 1,0907 (7,8985); 1,1332 (7,7964); 2,0988 (7,6516); 3,1244 (7,3791); 1,5978 (7,3108); 2,5396 (7,2455); 1,2963 (7,173); 1,0635 (7,0434); 0,9514 (6,7353); 2,2616 (6,418); 0,9986 (6,3312); 1,0491 (4,6436); 1,5842 (2,0853); 0,9834 (1,8978); 0,3683 (0,9089).

Соль AP1189 и гиппуровой кислоты, паттерн 1: 0,7548 (13,5715); 1,1969 (8,3963); 1 (8,16); 1,0703 (7,8863); 2,3929 (7,8433); 1,087 (7,7812); 1,0158 (7,6668); 1,0966 (7,633); 1,3863 (7,5276); 2,6135 (7,4589); 1,2686 (7,0294); 1,028 (6,7102); 1,0111 (6,4352); 0,9644 (6,3695); 1,0492 (6,3181); 2,4392 (3,7385); 0,3539 (2,0654); 0,4149 (1,8873); 0,3571 (0,9132).

Соль AP1189 и муравьиной кислоты, паттерн 1: 1,0292 (8,2978); 1 (8,1572); 1,11 (7,8919); 1,1402 (7,7789); 2,0493 (7,6393); 1,4368 (7,0232); 1,0484 (6,6976); 1,0843 (6,4271); 0,8414 (6,3563); 1,3615 (6,315).

Соль AP1189 и L-молочной кислоты, паттерн 1: 1 (8,1477); 1,0199 (7,8914); 1,0281 (7,7688); 1,016 (7,6355); 0,912 (7,5871); 0,8946 (6,9724); 0,9739 (6,6292); 0,9826 (6,4603); 1,1694 (6,2913); 2,0197 (6,1996); 3,1739 (1,8746).

Соль AP1189 и DL-молочной кислоты, паттерн 1: 1 (8,162); 1,0734 (7,8983); 1,089 (7,7857); 1,1388 (7,6686); 0,8544 (7,6311); 3,8862 (7,0181); 1,0121 (6,703); 1,8676 (6,4245); 1,4225 (6,3346); 1,1312 (3,8217); 3,4204 (1,1735).

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, паттерн 1: 1 (8,1619); 1,2231 (7,8898); 1,2238 (7,7746); 2,2688 (7,6176); 1,1544 (6,9851); 1,1233 (6,6576); 2,5919 (6,4392); 2,628 (6,2658); 5,0598 (2,1953); 0,155 (2,0861); 2,5366 (1,6883).

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, паттерн 2: 1 (8,1501); 1,0837 (7,8878); 1,0944 (7,7738); 2,0793 (7,6257); 1,07 (6,9923); 1,5227 (6,6621); 1,5132 (6,44); 2,1718 (6,286); 4,2751 (2,1788); 0,1721 (1,8732); 2,132 (1,677); 0,0775 (0,9072).

Соль AP1189 и глутаровой кислоты, паттерн 4: 1 (8,1477); 1,0427 (7,889); 1,0498 (7,7725); 2,067 (7,6188); 1,0236 (6,9887); 1,0425 (6,6531); 4,4525 (6,4277); 2,3299 (6,2728); 4,2147 (2,1823); 2,0993 (1,6841).

Соль AP1189 и адипиновой кислоты, паттерн 1: 1 (8,1534); 1,0731 (7,889); 1,1078 (7,7765); 2,1422 (7,6374); 1,3346 (7,0193); 1,1785 (6,6987); 1,078 (6,4364); 2,1349 (6,3344); 0,3194 (3,7674); 6,2668 (2,1336); 1,1285 (1,8523); 6,2972 (1,4746); 1,5977 (1,0395).

Заключение

Значения химических сдвигов и накопления пиков соответствуют ожидаемым солям.

Пример 6: Растворимость AP1189 и его солей

Методы

Растворимость ацетатной AP1189 (XRPD-паттерн 1), fumarатной AP1189 (XRPD-паттерн 1) и сукцинатной AP1189 (XRPD-паттерн 1) солей оценивали в 0,5 М буферных растворах, характеризующихся pH 1,2 и 4,5.

Результаты

Результаты исследования представлены в Таблицах 38а и 38b для 0,5 М и 0,2 М буферных растворов, соответственно. В Таблице 38с представлена растворимость дополнительных солей AP1189.

Для 0,5 М буферных растворов, наивысшая растворимость наблюдалась для ацетата (паттерн 1). Более высокая растворимость наблюдалась для сукцината (паттерн 1) по сравнению с fumarатом (паттерн 1). При анализе методом XRPD обнаруживали ацетат (паттерн 1), оставшийся при pH 4,5. При pH 1,2 для ацетата формировалась, по-видимому, соль HCl (обозначенная как HCl (паттерн 1)). В эксперименте при pH 1,2 из сукцината (паттерн 1) получали янтарную кислоту. Свободная янтарная кислота в остаточных твердых веществах может указывать на то, что система не была насыщенной применительно к АФИ, и растворимость может быть указанной.

Таблица 38а: Результаты термодинамической растворимости при использовании 0,5 М буферных растворов

Тестируемое соединение	Буферный раствор	Начальное значение pH	Значение pH через 24 ч	Растворимость (мМ свободного основания)
Ацетатная соль, паттерн 1 (форма А)	pH 1,2	4,06 → 1,16	3,73 → 1,24	243,85
	pH 4,5	4,60	4,60	1,05
Фумаратная соль,	pH 1,2	1,46 → 1,19	1,23	7,84

Тестируемое соединение	Буферный раствор	Начальное значение pH	Значение pH через 24 ч	Растворимость (мМ свободного основания)
паттерн I (форма D)	pH 4,5	4,55	4,50	1,64
Сукцинатная соль, паттерн I (форма B)	pH 1,2	2,06 → 1,30	2,23 → 1,26	98,20
	pH 4,5	4,58	4,54	1,71

Таблица 38b: Результаты термодинамической растворимости при использовании 0,2 М буферных растворов

Тестируемое соединение	Буферный раствор	Начальное значение pH	Значение pH через 24 ч	Исходная концентрация соли или свободного основания (мМ)	Растворимость через 24 ч (мМ свободного основания)
Ацетатная соль	pH 1,2	3,74 → 1,24	3,44 → 1,23	210*	134,10
	pH 4,5	4,52	4,54	74	2,23
	pH 6,8	6,85	6,81	69	1,18
Тозилатная соль	pH 1,2	1,22	1,26	31	0,31
	pH 4,5	4,91 → 4,45	4,47	34	0,17
	pH 6,8	6,77	6,87	30	- ‡
Фумаратная соль	pH 1,2	1,35 → 1,18	1,29	38	10,90
	pH 4,5	4,47	4,48	39	2,73
	pH 6,8	6,61 → 11,24 → 6,84	6,65 → 6,74	39	0,86
Сукцинатная соль	pH 1,2	1,62 → 1,21	1,36 → 1,26	89*	>36,26**
	pH 4,5	4,48	4,56	36	4,26
	pH 6,8	6,61 → 6,80	6,42 → 7,03 → 6,82	41	0,78

→: значение pH корректировали с использованием хлористоводородной кислоты или гидроксида натрия

*: Предполагаемая исходная концентрация

** : Полностью растворима, исходное вещество было не способно поддерживать взвесь

‡: не обнаруживали

В экспериментах с сукцинатом при pH 1,2 во время эксперимента было недостаточно доступного вещества для поддержания взвеси.

Таблица 38с: Растворимость дополнительных солей AP1189

Солевая форма AP1189	Растворимость 0,5 М HCl/KCl буфер, pH 1,2	Солевая форма, выкристаллизованная из
Нападизилат (форма III, IV)	<15 мМ	2-пропанол/вода (90:10% объем./объем. (форма III) или THF (форма IV)
Эзилат (форма V)	<15 мМ	метилэтилкетон
Эдизилат (форма VII)	<15 мМ	метилэтилкетон
Нитрат (форма X)	-	THF
Цикламат (форма XI, XII)	<15 мМ	THF (форма XI) или ацетон (форма XII)
Безилат (форма XIV)	От ≥ 15 до < 50 мМ	2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.)
Оксалат (форма XV, XVI, XVII)	<15 мМ	2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.) (форма XV) или ацетон (форма XVI) или THF (форма XVII)
Соль (+)-камфор-10- сульфоновой кислоты (форма XVIII)	<15 мМ	2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.)
Оксоглутарат (форма XIX)	От ≥ 15 до < 50 мМ	ацетон
Соль DL-миндальной кислоты (форма XX)	≥ 50 мМ	метилэтилкетон
Соль гиппуровой кислоты (форма XXII)	≥ 50 мМ	метилэтилкетон
Соль муравьиной кислоты (форма XXIII)	От ≥ 15 до < 50 мМ	ацетон
Соль L-молочной кислоты (форма XXIV)	≥ 50 мМ	ацетон
Соль DL-молочной кислоты (форма XXV)	От ≥ 15 до < 50 мМ	2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.)
Соль глутаровой кислоты (форма XXVI)	От ≥ 15 до < 50 мМ	ацетон

Соль адипиновой кислоты (форма XXIX)	От ≥ 15 до < 50 мМ	2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.)
--------------------------------------	---------------------------	--

Заключение

Протестированные соединения обладали существенно различающимися растворимостями, в особенности при низких значениях pH. Более конкретно, ацетатная и сукцинатная соли продемонстрировали высокую растворимость при pH 1,2, указывая на потенциал применения указанных соединений в вариантах применения, при которых желательна высокая растворимость при низких значениях pH.

Пример 7: Исследования полиморфа сукцината AP1189

Материалы и методы

Приблизительно 300 мг полученной сукцинатной соли добавляли во флаконы емкостью 14 мл. Требуемый объем соответствующей системы растворителей добавляли в каждый флакон, и перемешивали экспериментальные образцы при 70 – 73 °C до достижения полного растворения. Затем экспериментальные образцы охлаждали до 68 °C, и добавляли заправку сукцината AP1189. Использовали заправочную нагрузку от 5 до 15%. Экспериментальные образцы перемешивали при 68 °C дополнительно в течение 1 ч для уравнивания. Затем экспериментальные образцы охлаждали до 5 °C со скоростью 0,1 °C/мин и перемешивали при 5 °C до выделения. Экспериментальные образцы (взвеси) подвергали вакуумному фильтрованию, и промывали каждый из осадков на фильтре 3 мл соответствующей исходной системы растворителей (предварительно охлажденной до 5 °C). Твердые вещества анализировали методом XRPD для проверки полиморфной формы. Оставшуюся часть твердых веществ сушили в условиях вакуума в условиях температуры окружающей среды в течение ~3 суток. Высушенные твердые вещества охарактеризовывали. Концентрации в восстановленных маточных растворах определяли методом HPLC.

Результаты

Влажные и высушенные кристаллизованные твердые вещества соответствовали паттерну 1 сукцинатной соли. В Таблице 39 обобщены результаты этого исследования.

Таблица 39: Результаты исследования полиморфа сукцината AP1189. «Сукц. патт. 1» означает «паттерн 1».

Система растворителей	Выход (%)		Чистота (% площади)		XRPD	
	Выделено	HPLC	Твердое в-во	Мат. р-р	Сырое	Сухое
1-пропанол/вода 50/50 объем./объем. %	67,7	82,9	96,52	80,94	Сукц. патт. 1	Сукц. патт. 1

Система растворителей	Выход (%)		Чистота (% площади)		XRPD	
	Выделено	HPLC	Твердое в-во	Мат. р-р	Сырое	Сухое
2-пропанол/вода 50/50 объем./объем. %	71,3	84,7	96,21	83,59	Сукц. патт. 1	Сукц. патт. 1
Этанол/вода 75/25 объем./объем. %	65,9	74,3	96,22	88,75	Сукц. патт. 1	Сукц. патт. 1
Этанол/вода 50/50 объем./объем. %	76,3	86,5	96,17	83,98	Сукц. патт. 1	Сукц. патт. 1

Заключение

С использованием различных условий кристаллизаций был получен сукцинат AP1189, характеризующийся кристаллической формой паттерна 1.

Пример 8: Исследования полиморфа сукцината AP1189

Материалы и методы

Приблизительно 300 мг AP1189 добавляли во флаконы емкостью 20 мл. Требуемый объем соответствующей системы растворителей добавляли в каждый флакон, и перемешивали экспериментальные образцы при 65 – 69 °С. Затем экспериментальные образцы охлаждали до 55 °С, и добавляли затравку сукцината AP1189. Использовали затравочную нагрузку 2%. Экспериментальные образцы перемешивали при 55 °С дополнительно в течение 1 ч для уравнивания. Затем экспериментальные образцы охлаждали до 5 °С со скоростью 0,1 °С/мин и перемешивали при 5 °С. После ~18 ч перемешивания при 5 °С, аликвоту объемом 200 мкл извлекали из каждой взвеси и центрифугировали с использованием 0,2 мкм нейлоновых пробирок. Выделенные твердые вещества сушили в условиях вакуума при температуре окружающей среды и анализировали методом HPLC (чистота). Концентрацию и чистоту маточных раствором также определяли методом HPLC. К оставшейся части экспериментальных образцов при 5 °С добавляли антирастворитель до достижения целевого конечного соотношения. После этого продолжали перемешивание при 5 °С дополнительно в течение ~4 ч. Экспериментальные образцы (взвеси) подвергали вакуумному фильтрованию, и промывали каждый из осадков на фильтре 0,9 мл соответствующего органического растворителя (предварительно охлажденного при 5 °С). Твердые вещества сушили в условиях вакуума при температуре окружающей среды в течение ~48 ч. Высушенные твердые вещества охарактеризовывали. Маточные растворы разбивали на части и анализировали методом HPLC для определения концентрации и чистоты раствора. Оставшуюся часть маточных растворов оставляли открытыми в печи, позволяя

растворителям выпариться в условиях вакуума при температуре окружающей среды. Спустя 3 суток, оставшиеся твердые вещества анализировали методами XRPD и HPLC (чистота).

Результаты

Все выделенные твердые вещества соответствовали паттерну 1 сукцинатной соли. В Таблице 40 обобщены результаты этого исследования.

Таблица 40: Результаты исследования полиморфа сукцината AP1189. «Сукц. патт. 1» означает «паттерн 1». «РС» означает «слабо кристаллический».

Система растворителей	Образец	Выход (%)			Чистота (% площади)		XRPD (сухой)
		Выделено	Конц. мат. р-р (мг/мл)	HPLC	Тверд. в-во	Мат р-р	
1-пропанол/вода 50/50 объем./объем.%	Сразу после охлаждения	-	10,91	88,0	95,64	83,03	-
	После выделения	77,1	8,14	88,8	95,83	83,35	Сукц. патт. 1
	Выпаривание мат. р-ра	-	-	-	88,82	-	Сукц. патт. 1, РС
Этанол/вода 50/50 объем./объем.%	Сразу после охлаждения	-	6,15	90,3	95,69	82,42	-
	После выделения	57,5	6,14	87,0	95,67	79,73	Сукц. патт. 1
	Выпаривание мат. р-ра	-	-	-	91,20	-	Сукц. патт. 1, РС

Заключение

С использованием различных условий кристаллизаций был получен сукцинат AP1189, характеризующийся кристаллической формой паттерна 1. Полученные значения выхода при ведении составили от 65 до 80%. Добавление воды в качестве антирастворителя улучшало теоретический выход на 2 – 6% объем./объем.

Пример 9: Исследование полиморфа сукцината AP1189*Материалы и методы*

Приблизительно 5 г сукцината AP1189 добавляли в EasyMax 102 (сосуд емкостью 100 мл) в реактор с регулируемой температурой. В реактор добавляли 55,6 мл (11,1 объем.) смеси 1-пропанол/вода (50/50 объем./объем.%), и перемешивали экспериментальный образец при 70 °С. Целевая концентрация составляла 90 мг/мл. Скорость перемешивания составляла 200 об./мин. После наблюдаемого полного растворения экспериментальный образец охлаждали до 55 °С и добавляли затравку сукцината AP1189. Использовали затравочную нагрузку 2%, и сохраняли ее с выраженным формированием взвеси. После добавления затравки продолжали перемешивание при 55 °С в течение 2 часов для уравнивания экспериментального образца. Экспериментальный образец охлаждали до 5 °С со скоростью 0,1 °С/мин и оставляли перемешиваться при 5 °С в течение 1 ч. На стадии охлаждения скорость перемешивания увеличивали до 300 об./мин. При 5 °С в экспериментальный образец добавляли воду (рН 7,22) в качестве антирастворителя со скоростью 1 объем./ч до достижения целевого соотношения 40/60% объем./объем. Добавляли 14 мл (2,8 объем.) воды. После добавления перемешивание продолжали при 5 °С часов в течение ~6 часов. Подобразец взвеси экстрагировали в 0,2 мкм нейлоновую пробирку и центрифугировали. Концентрацию и чистоту раствора выделенного маточного раствора определяли методом HPLC. Выделенное вещество сушили в условиях вакуума при температуре окружающей среды в течение ~4 суток и анализировали методом HPLC для анализа чистоты. При 5 °С со скоростью 1 объем./ч добавляли больше воды в качестве антирастворителя до достижения целевого соотношения 30/70% объем./объем. Добавляли 23,4 мл (4,6 объем.) воды. Скорость перемешивания дополнительно повышали до 350 об./мин в процессе добавления. После добавления перемешивание продолжали при 5 °С дополнительно в течение 90 мин. При 5 °С взвесь подвергали вакуумному фильтрованию с использованием воронки Бюхнера. Осадок на фильтре промывали 10 мл (2 объем.) воды (предварительно охлажденной до 5 °С) и сушили в условиях вакуума при температуре окружающей среды в течение ~4 суток. Анализ методом XRPD проводили как на влажном, так и на высушенном твердых образцах. Высушенное твердое вещество охарактеризовывали. Аликвоту маточного раствора объемом 10 мл оставляли открытой в печи для выпаривания растворителя в условиях вакуума при температуре окружающей среды. Оставшееся твердое вещество анализировали методами XRPD и HPLC (чистота). Концентрацию и чистоту раствора оставшегося маточного раствора и смыва определяли методом HPLC.

Результаты

Все образцы соответствовали сукцинатной соли AP1189, характеризующейся XRPD-паттерном 1. Результаты представлены в Таблице 41.

Таблица 41: Результаты исследования полиморфа сукцината AP1189. «Сукц. патт. 1» означает «сукцинат, паттерн 1». «РС» означает «слабо кристаллический». Стартовая система растворителей: 1-пропанол/вода (50/50% объем./объем.).

Образец	Выход (%)			Чистота (% площади)		XRPD	
	Выделено	Конц. мат. р-р (мг/мл)	HPLC	Твердое вещество	Мат. р-р	Влажный	Сухой
После ASA 1 (40:60 объем./объем.)	-	6,21	88,3	97,06	84,36	-	Сукц. патт. 1
Конечный образец	80,9	3,37	92,4	96,56	84,86	Сукц. патт. 1	Сукц. патт. 1.
Поверхн. твердый слой	6,4	-	-	95,78	-	-	Сукц. патт. 1
Мат. р-р (упар.)	-	-	-	84,32	-	-	Сукц. патт. 1

Заключение

Получали сукцинат AP1189, характеризующийся кристаллической формой паттерна 1.

Пример 10: Исследование полиморфа сукцината AP1189

Материалы и методы

Приблизительно 10 г сукцината AP1189 добавляли в EasyMax 402 (сосуд емкостью 400 мл) в реактор с регулируемой температурой. В реактор добавляли 100 мл (10 объем.) смеси 1-пропанол/вода (50/50 объем./объем. %), и перемешивали экспериментальный образец при 68 °С. Концентрация составляла 100 мг/мл. Скорость перемешивания составляла 200 об./мин. После наблюдаемого полного растворения, экспериментальный образец фильтровали на фильтре для доочистки при 70 °С для удаления каких-либо нерастворимых примесей, и добавляли фильтрат обратно в реактор. Для промывки реактора и для пропускания через фильтр использовали 5 мл (0,5 объем.) смеси 1-пропанол/вода (50/50 объем./объем. %). Для фильтрования в реактор использовали 7 мл

(0,7 объем.) смеси 1-пропанол/вода (50/50 объем./объем. %). Концентрация составляла 90 мг/мл. Экспериментальный образец оставляли уравниваться при 65 °С, а затем охлаждали до 55 °С. При 55 °С в экспериментальный образец добавляли затравку с затравочной нагрузкой 1% с использованием сукцината AP1189. После добавления затравки экспериментальный образец оставляли уравниваться при 55 °С в течение ~1 часа. При 5 °С в экспериментальный образец добавляли воду в качестве антирастворителя со скоростью 1 объем./ч до достижения целевого соотношения 30/70% объем./объем. Добавляли 74,7 мл (7,4 объем.) воды. Скорость перемешивания пошагово повышали до 250 об./мин в процессе добавления. После добавления продолжали перемешивание при 5 °С в течение ~2,5 часов. При 5 °С взвесь подвергали вакуумному фильтрованию с использованием воронки Бюхнера. Осадок на фильтре промывали 10 мл (1 объем.) воды (предварительно охлажденной до 5 °С) и сушили в условиях вакуума при температуре окружающей среды в течение ~4 суток. Анализ методом XRPD проводили как на влажном, так и на высушенном твердых образцах. Высушенное твердое вещество охарактеризовывали. Аликвоту маточного раствора объемом 10 мл оставляли открытой в печи для выпаривания растворителя в условиях вакуума при температуре окружающей среды. Оставшееся твердое вещество анализировали методами XRPD и HPLC (чистота). Концентрацию и чистоту раствора оставшегося маточного раствора и смыва определяли методом HPLC.

Результаты

Все образцы соответствовали сукцинатной соли AP1189, характеризующейся XRPD-паттерном 1). Результаты представлены в Таблице 42.

Таблица 42: Результаты исследования полиморфа сукцината AP1189. «Сукц. патт. 1» означает «сукцинат, паттерн 1». «РС» означает «слабо кристаллический». Стартовая система растворителей: 1-пропанол/вода (50/50% объем./объем.).

Образец	Выход (%)			Чистота (% площади)		XRPD	
	Выделено	Конц. мат. р-ра (мг/мл)	HPLC	Твердое вещество	Мат. р-р	Влажный	Сухой
Конечный образец	67,4	3,19	93,3	96,51	82,39	Сукц. патт. 1	Сукц. патт. 1
Поверхн. твердый слой	20,1	-	-	95,46	-	-	Сукц. патт. 1

Образец	Выход (%)			Чистота (% площади)		XRPD	
	Выделено	Конц. мат. р-ра (мг/мл)	HPLC	Твердое вещество	Мат. р-р	Влажный	Сухой
Мат. р-р (упар.)	-	-	-	81,57	-	-	Сукц. патт. 1

Заключение

Получали сукцинат AP1189, характеризующийся кристаллической формой паттерна 1.

Пример 11: Дополнительное исследование растворимости ацетата AP1189 и сукцината AP1189

Материалы и методы

В отдельные флаконы, содержащие 10,0 мл буферного раствора с pH 1,2 (одно определение для соли) добавляли 3,4 г сукцината AP1189 и 2,9 г ацетата AP1189. Для растворов ацетата AP1189 и сукцината AP1189, измеренные значения pH составляли 3,9 и 2,2, соответственно. В результате значение pH в обоих растворах корректировали до pH 1,2 добавлением концентрированной хлористоводородной кислоты. Оба приготовленных образца разбавляли в 500 раз разбавителем образца (ацетонитрил/вода, 1/1 объем./объем.).

Разбавленные приготовленные образцы анализировали методом HPLC в течение 5 часов после приготовления, и определяли содержание AP1189 из площади под кривой путем сравнения со стандартами ацетата AP1189 и сукцината AP1189, соответственно.

Равновесные растворимости оценивали при pH 4,5 и pH 6,8, следуя методике, описанной в документе «WHO Technical Report Series 1019, 2019 annex 4: Protocol to conduct equilibrium solubility experiments for the purpose of Biopharmaceutics Classification System-based classification of active pharmaceutical ingredients for biowaiver».

Результаты

Образцы веществ в обоих флаконах полностью растворяли перед разбавлением.

Растворимости тестируемых соединений при pH 1,2 представлены в Таблице 43. Растворимости тестируемых соединений при pH 4,5 и pH 6,8 представлены в Таблице 44, причем все полученные значения чистоты, как было обнаружено, находятся в диапазоне от 92% до 95%.

Таблица 43: Определенная концентрация ацетата AP1189 и сукцината AP1189 в образцах при pH 1,2. Значения чистоты согласно HPLC также включены в таблицу.

Первые значения чистоты были получены из сертификатов для образцов, а вторые значения чистоты были измерены в эксперименте оценки растворимости.

Образец	pH 1,2 (время)	Чистота согласно HPLC
Ацетат AP1189	> 617 мМ (5 ч) > 223 мг/мл	99,3% → 92,5%
Сукцинат AP1189	> 593 мМ (0,5 ч) > 245 мг/мл	99,4% → 91,9%

Таблица 44: Суммированные значения равновесных растворимостей (включая стандартные отклонения) для ацетата AP1189 и сукцината AP1189 при 37 °C в буферных растворах с pH 4,5 и 6,8. Значения чистоты согласно HPLC также включены в таблицу. Первые значения чистоты были получены из сертификатов для образцов, а вторые значения чистоты были измерены в эксперименте оценки растворимости.

Образец	pH 4,5 (время)	pH 6,8 (время)
Ацетат AP1189	3,2 мМ ± 0,0 мМ (22 ч)	2,4 мМ ± 0,0 мМ (22 ч)
	284 мг ± 3 мг/250 мл	216 мг ± 2 мг/250 мл
	99,3% → 91,9%	99,3% → 94,5%
Сукцинат AP1189	3,6 мМ ± 0,0 мМ (22 ч)	2,5 мМ ± 0,1 мМ (22 ч)
	370 мг ± 3 мг/250 мл	261 мг ± 13 мг/250 мл
	99,4% → 92,2%	99,4% → 93,7%

Пример 12: Получение дополнительных полиморфов солей AP1189

Тозилат (паттерн 1)

Тозилатную соль AP1189, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали путем кристаллизации из метанола.

Фумарат (паттерн 1)

Фумаратную соль AP1189, характеризующуюся XRPD-паттерном 1) получали путем кристаллизации из смеси изопропиловый спирт/вода (90/10 объем./объем.).

Соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты (паттерн 1)

Соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (90/10% объем./объем.). Дополнительно добавляли 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (90/10% объем./объем.) в нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили

пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты (паттерн 2)

Соль нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 2, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл THF. Дополнительно добавляли 500 мкл THF в нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль этансульфоновой кислоты (паттерн 1)

Соль этансульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 1 мл метилэтилкетона. Этансульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов) переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты (паттерн 1)

Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.). Дополнительно добавляли 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.) в этан-1,2-

дисульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD с получением паттерна 1. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD с получением паттерна 5. После хранения при 40 °С/отн. влажн. 75% в течение 24 часов дифрактограмма соответствовала XRPD-паттерну 1.

Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты (паттерн 2)

Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 2, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл метилэтилкетона. Дополнительно добавляли 500 мкл метилэтилкетона в этан-1,2-дисульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты (паттерн 4)

Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 4, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл THF. Дополнительно добавляли 500 мкл THF в этан-1,2-дисульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты (паттерн 5)

Соль этан-1,2-дисульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 5, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.). Дополнительно добавляли 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.) в этан-1,2-дисульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль азотной кислоты (паттерн 1)

Соль азотной кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 1 мл THF. Азотную кислоту (1,1 молярных эквивалентов) переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль цикламовой кислоты (паттерн 2)

Соль цикламовой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 2, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл THF. Дополнительно добавляли 500 мкл THF в цикламовую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль цикламовой кислоты (паттерн 4)

Соль цикламовой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 4, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл ацетона. Дополнительно добавляли 500 мкл ацетона в цикламовую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль цикламовой кислоты (паттерн 5)

Соль цикламовой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 5, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл THF. Дополнительно добавляли 500 мкл THF в этан-1,2-дисульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD. После хранения при 40 °С/отн. влажн. 75% в течение 24 часов дифрактограмма соответствовала XRPD-паттерну 5.

Соль бензолсульфоновой кислоты (паттерн 1)

Соль бензолсульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 1 мл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.). Бензолсульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов) переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль щавелевой кислоты (паттерн 1)

Соль щавелевой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.). Дополнительно добавляли 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.) в щавелевую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль щавелевой кислоты (паттерн 2)

Соль щавелевой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 2, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл ацетона. Дополнительно добавляли 500 мкл ацетона в щавелевую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль щавелевой кислоты (паттерн 4)

Соль щавелевой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 4, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл THF. Дополнительно добавляли 500 мкл THF в щавелевую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (паттерн 1)

Соль (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 1 мл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.). (+)-Камфор-10-сульфоновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов) переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль кетоглутаровой кислоты (паттерн 1)

Соль кетоглутаровой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 1 мл ацетона. Кетоглутаровую кислоту (1,1 молярных эквивалентов) переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль DL-миндальной кислоты (паттерн 2)

Соль DL-миндальной кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 2, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл метилэтилкетона. Дополнительно добавляли 500 мкл метилэтилкетона в DL-миндальную кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль DL-миндальной кислоты (паттерн 3)

Соль DL-миндальной кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 3, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл ацетона. Дополнительно добавляли 500 мкл ацетона в DL-миндальную кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль гиппуровой кислоты (паттерн 1)

Соль гиппуровой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл метилэтилкетона. Дополнительно добавляли 500 мкл метилэтилкетона в гиппуровую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль муравьиной кислоты (паттерн 1)

Соль муравьиной кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 1 мл ацетона. Муравьиную кислоту (1,1 молярных эквивалентов) переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль L-молочной кислоты (паттерн 1)

Соль L-молочной кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл ацетона. Дополнительно добавляли 500 мкл ацетона в L-молочную кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль DL-молочной кислоты (паттерн 1)

Соль DL-молочной кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.). Дополнительно добавляли 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.) в DL-молочную кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль глутаровой кислоты (паттерн 1)

Соль глутаровой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл ацетона. Дополнительно 500 мкл ацетона добавляли в глутаровую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль глутаровой кислоты (паттерн 2)

Соль глутаровой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 2, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл метилэтилкетона. Дополнительно добавляли 500 мкл метилэтилкетона в глутаровую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Соль глутаровой кислоты (паттерн 4)

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл ацетона. Дополнительно 500 мкл ацетона добавляли в глутаровую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD с получением паттерна 1. Хранение соли (паттерн 1) при 40 °С/отн. влажн. 75% в течение 24 часов приводило к соли с новым XRPD-паттерном (паттерн 4).

Соль адипиновой кислоты (паттерн 1)

Соль адипиновой кислоты, характеризующуюся XRPD-паттерном 1, получали следующим образом:

50 мг ацетата AP1189 взвешивали во флаконе для HPLC емкостью 1,5 мл и растворяли в 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.). Дополнительно 500 мкл смеси 2-пропанол/вода (80/20% объем./объем.) добавляли в адипиновую кислоту (1,1 молярных эквивалентов), которую затем переносили пипеткой в АФИ. Полученную смесь термоциклировали в течение 3 суток при температуре от 40 °С и 5 °С (скорость линейного изменения: 0,1 °С/мин с изотермическим выдерживанием в течение 1 часа при 40 °С и 5 °С). Твердые вещества выделяли путем центробежного фильтрования и анализировали влажными методом XRPD. Образец сушили при 40 °С в условиях вакуума в течение 24 часов, а затем повторно анализировали методом XRPD.

Пример 13: Измерения методом FT-IR*Материалы и методы*

Инфракрасную спектроскопию проводили на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество вещества помещали на центр пластины спектрометра, и получали спектры с использованием следующих параметров: Разрешение: 4 см⁻¹; Время сканирования фона: 16 сканирований; Время сканирования образца: 16 сканирований; Сбор данных: 4000 – 400 см⁻¹, Приводимый спектр: Пропускание; Программное обеспечение: OPUS версия 6.

Результаты

В Таблицах 45 – 68 представлены перечни пиков FT-IR для различных полиморфов солей AP1189.

На Фиг. 92 представлен ИК-спектр спектр 1 ацетата AP1189.

Таблица 45: Перечень пиков FT-IR для нападизилата AP1189 (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3466,6868	0,886	0,028
3348,6067	0,877	0,078
3191,3211	0,895	0,005
3151,5669	0,898	0,001
3118,6795	0,9	0,002
3043,0897	0,901	0,006
2968,754	0,91	0,007
2872,5429	0,92	0,003
1675,6159	0,787	0,084
1632,1472	0,684	0,245
1531,9778	0,681	0,269
1494,9203	0,83	0,074
1440,297	0,795	0,138
1347,2845	0,725	0,209
1295,435	0,881	0,05
1237,4246	0,815	0,084
1217,2817	0,79	0,064
1193,3462	0,747	0,08
1166,4915	0,664	0,26

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1081,1736	0,832	0,063
1025,0437	0,574	0,373
1025,0437	0,574	0,373
968,7163	0,7	0,182
890,1769	0,892	0,035
870,6032	0,916	0,008
855,9669	0,849	0,085
839,5018	0,918	0,012
793,4597	0,734	0,182
776,4759	0,797	0,047
758,5855	0,743	0,113
721,6015	0,622	0,243
661,4094	0,796	0,022
644,2371	0,781	0,024
644,2371	0,781	0,024
599,9555	0,586	0,086
558,3191	0,596	0,048
518,543	0,562	0,118
518,543	0,562	0,182
463,4629	0,572	0,096
463,4629	0,572	0,115
441,8127	0,655	0,02

Таблица 46: Перечень пиков FT-IR для нападизилата AP1189 (паттерн 2).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3457,0059	0,915	0,001
3330,9717	0,895	0,001
3121,7024	0,877	0,003
1676,3847	0,833	0,053
1624,8494	0,789	0,109
1606,2505	0,811	0,009

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1579,1694	0,836	0,017
1527,463	0,779	0,142
1493,3067	0,835	0,034
1444,2738	0,846	0,036
1414,9494	0,881	0,005
1395,9339	0,875	0,018
1348,1145	0,836	0,062
1297,3292	0,888	0,01
1237,2278	0,839	0,019
1189,0537	0,713	0,019
1155,8105	0,703	0,143
1029,7055	0,641	0,249
969,3187	0,744	0,036
888,0521	0,823	0,022
850,9679	0,824	0,037
790,0213	0,729	0,102
765,1716	0,725	0,122
720,6873	0,77	0,013
700,4846	0,759	0,033
662,5114	0,753	0,034
601,4669	0,575	0,152
601,4669	0,575	0,152
564,0144	0,639	0,029
525,7536	0,621	0,051
491,9536	0,652	0,005
462,2125	0,621	0,049

Таблица 47: Перечень пиков FT-IR для эзилата AP1189 (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3349,7247	0,955	0,001
3277,377	0,957	0,005

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3187,823	0,947	0,001
3141,9143	0,934	0,06
3017,314	0,958	0,007
2935,0847	0,962	0,009
2879,2134	0,971	0,001
1684,2122	0,907	0,046
1656,4218	0,942	0,006
1627,0362	0,864	0,117
1612,4111	0,888	0,016
1526,9552	0,886	0,091
1494,7631	0,919	0,04
1459,0201	0,908	0,057
1446,057	0,924	0,017
1416,6283	0,964	0,007
1360,4768	0,918	0,055
1335,6655	0,926	0,033
1297,1634	0,948	0,021
1240,7436	0,939	0,027
1189,9984	0,855	0,112
1150,3317	0,869	0,044
1134,1169	0,873	0,009
1103,8023	0,909	0,016
1036,5662	0,826	0,155
1010,6467	0,936	0,008
982,056	0,898	0,059
982,056	0,898	0,059
982,056	0,898	0,059
982,056	0,898	0,059
887,7475	0,939	0,039
849,2158	0,95	0,028
783,8148	0,924	0,032
745,9402	0,869	0,104

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
745,9402	0,869	0,104
699,2813	0,877	0,066
651,1217	0,883	0,017
629,68	0,884	0,013
604,5022	0,88	0,036
577,5411	0,88	0,028
530,9237	0,871	0,084
490,6684	0,926	0,008
471,9556	0,888	0,055
471,9556	0,888	0,055
455,469	0,913	0,016
406,1926	0,94	0,007

Таблица 48: Перечень пиков FT-IR для AP1189 эдизилат (паттерн 2).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3462,9446	0,995	0,001
3257,0805	0,991	0,002
3150,1577	0,99	0,012
2884,3168	0,998	0
2866,5313	0,997	0
2866,5313	0,997	0
2826,2672	0,995	0,005
2242,0076	0,994	0,006
2159,6369	0,994	0,007
2135,3353	0,994	0,008
2035,2014	0,993	0,011
1985,1016	0,995	0,009
1926,5194	0,996	0,001
1901,158	0,996	0,002
1841,97	0,997	0,002
1816,3004	0,998	0,001

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1808,22	0,998	0
1777,6607	0,997	0,002
1734,3136	0,997	0,002
1684,9728	0,984	0,009
1655,6732	0,989	0,003
1625,4399	0,974	0,026
1625,4399	0,974	0,026
1615,0231	0,98	0,001
1527,2346	0,982	0,014
1496,9895	0,991	0,004
1442,4714	0,989	0,008
1356,9431	0,989	0,008
1297,8821	0,995	0,002
1229,6559	0,981	0,008
1207,4986	0,981	0,007
1176,4347	0,981	0,016
1139,4076	0,988	0,003
1106,709	0,992	0,001
1065,3893	0,995	0,001
1027,718	0,973	0,026
1027,718	0,973	0,026
983,2416	0,986	0,009
983,2416	0,986	0,009
958,9998	0,994	0,002
958,9998	0,994	0,002
916,0674	0,996	0,001
898,6396	0,997	0
864,6502	0,996	0,001
850,6436	0,994	0,004
813,3872	0,995	0,001
790,6623	0,991	0,004
766,2961	0,988	0,007

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
731,909	0,983	0,013
702,5531	0,992	0,003

Таблица 49: Перечень пиков FT-IR для эдизилата AP1189 (паттерн 4).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
2952,4532	0,953	0,003
2923,0149	0,912	0,087
2923,0149	0,912	0,087
2853,1668	0,945	0,024
2177,7444	0,991	0,003
2177,7444	0,991	0,003
2134,4653	0,989	0,009
1953,93	0,991	0,007
1742,2199	0,992	0,003
1684,2966	0,988	0,008
1601,1227	0,988	0
1523,9903	0,988	0,004
1494,8295	0,987	0,002
1457,1297	0,974	0,026
1376,8764	0,983	0,007
1362,1338	0,985	0,002
1338,7981	0,987	0,001
1315,6263	0,989	0,001
1228,4413	0,986	0,002
1191,3421	0,983	0,002
1163,1826	0,982	0,008
1081,7777	0,984	0,003
1026,5845	0,982	0,009
965,9176	0,983	0,005
949,699	0,985	0,001
848,3372	0,986	0,003

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
768,2207	0,983	0,008
734,2275	0,986	0,001
710,1008	0,985	0,001
686,0188	0,987	0,002
665,3046	0,985	0,003
616,5624	0,985	0,001
546,6271	0,98	0,009
526,3169	0,982	0,004
487,214	0,979	0,018
472,8975	0,983	0,001
438,7736	0,982	0,006
407,2507	0,984	0,003

Таблица 50: Перечень пиков FT-IR для эдизилата AP1189 (паттерн 5).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3474,8306	0,986	0,001
3411,0414	0,984	0
3359,3266	0,981	0,003
3174,2727	0,98	0,016
2472,9486	0,99	0,003
2428,6704	0,99	0,004
2346,2568	0,991	0,003
2304,5187	0,99	0,003
2256,8486	0,99	0,005
2237,9225	0,994	0
2199,0413	0,987	0,008
2153,65	0,987	0,009
1979,1896	0,992	0,004
1674,6247	0,964	0,02
1635,7648	0,96	0,036
1562,1009	0,986	0,002

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1524,5681	0,964	0,025
1495,236	0,976	0,01
1445,9543	0,979	0,011
1427,2528	0,987	0,002
1412,9172	0,987	0,004
1353,4254	0,976	0,015
1297,1385	0,987	0,005
1241,464	0,972	0,015
1191,238	0,967	0,023
1134,2407	0,975	0,005
1080,2047	0,979	0,005
1025,609	0,95	0,043
1025,609	0,95	0,043
1008,4288	0,979	0,002
972,1472	0,976	0,011
888,5929	0,988	0,005
851,0858	0,984	0,008
775,0492	0,968	0,021
734,6082	0,969	0,013
734,6082	0,969	0,013
701,1599	0,979	0,006
701,1599	0,979	0,006
680,0768	0,985	0,001
608,8946	0,97	0,007
577,0193	0,97	0,004
555,0791	0,962	0,022
500,426	0,969	0,004
490,8807	0,969	0,013
459,2056	0,973	0,005
459,2056	0,973	0,005
449,358	0,973	0,004
408,8247	0,976	0,008

Таблица 51: Перечень пиков FT-IR для нитрата AP1189 (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3406,5302	0,962	0,013
3366,0481	0,967	0,003
3323,5268	0,967	0,001
3212,388	0,961	0,001
3163,9009	0,957	0,038
3127,5574	0,962	0,003
3005,5918	0,971	0
2913,8193	0,974	0,005
2871,3217	0,978	0,001
1680,7274	0,91	0,054
1680,7274	0,91	0,054
1624,0671	0,899	0,095
1528,6756	0,915	0,059
1528,6756	0,915	0,059
1497,3045	0,932	0,034
1497,3045	0,932	0,034
1466,4331	0,957	0,005
1447,1912	0,939	0,03
1447,1912	0,939	0,03
1384,114	0,9	0,078
1384,114	0,9	0,078
1359,8347	0,909	0,015
1331,1636	0,907	0,023
1242,2081	0,953	0,006
1186,1164	0,922	0,045
1186,1164	0,922	0,045
1154,2162	0,942	0,009
1132,4738	0,937	0,02
1081,0367	0,947	0,011
1048,6406	0,959	0,007

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1038,6568	0,956	0,014
1003,3579	0,963	0,007
975,7122	0,916	0,059
936,6737	0,961	0,009
889,5881	0,962	0,017
851,0713	0,957	0,023
851,0713	0,957	0,023
820,317	0,952	0,025
820,317	0,952	0,025
781,2615	0,943	0,03
781,2615	0,943	0,03
753,3192	0,951	0,013
728,8132	0,927	0,02
684,2259	0,922	0,029
641,2375	0,935	0,005
607,5582	0,915	0,014
574,157	0,923	0,002
554,4784	0,915	0,004
523,0893	0,91	0,019
473,9605	0,901	0,045

Таблица 52: Перечень пиков FT-IR для цикламата AP1189 (паттерн 2).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3327,5952	0,894	0,015
3256,7062	0,896	0,005
3133,7961	0,861	0,101
3051,8543	0,9	0,003
2926,2906	0,873	0,049
2852,1869	0,897	0,02
1681,758	0,816	0,086
1623,3821	0,737	0,216

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1623,3821	0,737	0,216
1623,3821	0,737	0,216
1623,3821	0,737	0,216
1529,9469	0,745	0,192
1494,8375	0,836	0,08
1445,9552	0,819	0,104
1415,3786	0,903	0,016
1353,8559	0,845	0,091
1336,4044	0,856	0,021
1296,3806	0,894	0,034
1264,8937	0,922	0,005
1242,4293	0,895	0,017
1184,9897	0,742	0,018
1156,8898	0,727	0,193
1134,2283	0,744	0,018
1083,0619	0,84	0,023
1029,6039	0,583	0,357
1029,6039	0,583	0,357
974,7489	0,79	0,1
903,7209	0,922	0,007
889,7243	0,878	0,046
864,5368	0,866	0,069
850,5855	0,867	0,033
836,2203	0,908	0,013
784,6589	0,827	0,065
751,7587	0,818	0,029
700,9984	0,722	0,055
630,931	0,735	0,005
605,618	0,677	0,216
559,4107	0,76	0,011
530,7647	0,749	0,052
471,4197	0,74	0,113

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
455,4746	0,767	0,028
410,2427	0,837	0,024

Таблица 53: Перечень пиков FT-IR для цикламата AP1189 (паттерн 4).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3604,5853	0,935	0,007
3343,728	0,852	0,036
3257,5858	0,868	0,007
3129,6006	0,825	0,127
3042,9076	0,871	0,01
2921,4146	0,831	0,067
2850,5435	0,857	0,036
2133,8407	0,95	0,003
2005,1942	0,955	0,012
1714,6479	0,927	0,006
1680,2622	0,728	0,136
1623,7709	0,65	0,268
1607,6163	0,658	0,066
1529,9951	0,653	0,254
1496,3013	0,77	0,113
1446,2453	0,746	0,151
1358,0905	0,779	0,122
1336,0631	0,812	0,053
1295,8377	0,862	0,033
1264,2435	0,872	0,012
1243,4692	0,829	0,032
1187,9086	0,642	0,24
1165,1333	0,65	0,04
1132,1103	0,701	0,023
1080,3651	0,783	0,051
1031,1931	0,507	0,409

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1031,1931	0,507	0,409
1031,1931	0,507	0,409
972,5047	0,727	0,116
908,6013	0,876	0,017
889,2883	0,812	0,068
889,2883	0,812	0,068
869,394	0,809	0,088
851,4427	0,817	0,045
851,4427	0,817	0,045
837,7939	0,865	0,021
800,6091	0,822	0,041
783,2208	0,754	0,103
752,268	0,756	0,054
701,8152	0,639	0,113
672,5668	0,657	0,014
640,3004	0,647	0,024
610,5714	0,586	0,268
555,1012	0,691	0,017
529,8224	0,691	0,043
472,8574	0,66	0,135
413,9675	0,796	0,009

Таблица 54: Перечень пиков FT-IR для цикламата AP1189 (паттерн 5).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3330,1338	0,845	0,025
3257,8603	0,847	0,007
3128,0082	0,787	0,091
3050,923	0,842	0,005
3015,2804	0,845	0,006
2923,7029	0,729	0,224
2852,3392	0,775	0,056

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1683,2005	0,746	0,119
1621,6978	0,651	0,015
1607,4517	0,642	0,252
1528,9946	0,631	0,287
1494,4844	0,763	0,107
1445,2176	0,727	0,157
1415,5026	0,85	0,028
1353,5039	0,768	0,132
1336,1138	0,79	0,026
1296,8249	0,839	0,052
1265,711	0,882	0,008
1242,2991	0,848	0,022
1183,5642	0,656	0,026
1155,3181	0,64	0,02
1131,4271	0,625	0,169
1083,7773	0,716	0,014
1029,0064	0,472	0,439
1029,0064	0,472	0,439
971,4767	0,68	0,102
904,6085	0,874	0,013
889,124	0,8	0,074
865,1575	0,789	0,105
865,1575	0,789	0,105
865,1575	0,789	0,105
837,8596	0,851	0,014
784,4749	0,75	0,119
784,4749	0,75	0,119
752,6207	0,748	0,055
700,5195	0,634	0,033
659,5072	0,623	0,027
606,4863	0,549	0,302
555,7751	0,651	0,027

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
530,6326	0,663	0,043
469,1368	0,639	0,154
453,1841	0,681	0,033
408,2296	0,747	0,04

Таблица 55: Перечень пиков FT-IR для безилата AP1189 (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3381,0336	0,893	0,053
3335,7129	0,912	0,006
3262,156	0,906	0,017
3166,2704	0,87	0,011
3128,0067	0,867	0,111
3053,0452	0,911	0,007
3017,5919	0,916	0,005
2770,6051	0,953	0,003
1727,6199	0,956	0,014
1683,2305	0,825	0,09
1661,1658	0,877	0,017
1625,152	0,753	0,206
1614,6217	0,758	0,024
1526,8978	0,724	0,238
1495,0095	0,848	0,073
1456,8814	0,854	0,043
1443,6263	0,818	0,125
1350,1157	0,835	0,116
1334,7203	0,876	0,022
1334,7203	0,876	0,022
1299,5393	0,909	0,03
1266,1667	0,933	0,009
1243,167	0,924	0,011
1203,5849	0,787	0,014

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1187,6114	0,745	0,036
1162,458	0,745	0,083
1123,4106	0,658	0,309
1123,4106	0,658	0,309
1098,2649	0,81	0,021
1033,8037	0,727	0,183
1015,9959	0,715	0,214
996,3734	0,782	0,115
966,4141	0,772	0,137
921,5827	0,933	0,008
891,0203	0,886	0,07
850,9437	0,898	0,058
784,81	0,828	0,11
751,3821	0,765	0,113
730,5034	0,703	0,172
688,9137	0,717	0,031
670,5872	0,697	0,034
648,9273	0,689	0,056
628,6312	0,702	0,024
608,8258	0,647	0,259
608,8258	0,647	0,259
568,5532	0,663	0,127
552,345	0,674	0,023
485,2531	0,788	0,053
469,715	0,724	0,151
453,4275	0,809	0,024

Таблица 56: Перечень пиков FT-IR для оксалата AP1189 (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3425,6525	0,99	0,007
2950,9765	0,989	0

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
2263,6431	0,993	0,007
2224,0341	0,993	0,007
2189,4208	0,992	0,002
2094,4029	0,992	0,007
2051,0775	0,992	0,011
2033,9801	0,997	0,003
1999,5002	0,994	0,003
1999,5002	0,994	0,003
1985,8891	0,996	0
1678,8294	0,974	0,013
1629,9945	0,954	0,041
1531,0679	0,96	0,025
1495,3869	0,967	0,014
1448,2014	0,976	0,008
1365,3126	0,973	0,014
1334,8102	0,978	0,006
1299,4122	0,967	0,022
1271,9425	0,982	0,001
1245,3147	0,982	0,004
1193,0299	0,964	0,025
1142,4289	0,98	0,006
1107,9208	0,969	0,018
1082,1335	0,972	0,006
1041,1368	0,978	0,009
1002,3102	0,985	0,003
972,8647	0,96	0,029
972,8647	0,96	0,029
972,8647	0,96	0,029
936,0322	0,985	0,003
913,8475	0,988	0,001
891,0902	0,976	0,011
853,3722	0,974	0,006

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
797,5541	0,953	0,002
775,2629	0,941	0,033
775,2629	0,941	0,033
775,2629	0,941	0,033
717,0275	0,919	0,041
698,1751	0,937	0,011
662,3845	0,949	0,004
639,5379	0,936	0,015
610,0509	0,916	0,045
560,327	0,922	0,022
478,1393	0,878	0,084
478,1393	0,878	0,084
448,8653	0,935	0,015
412,7337	0,95	0,011

Таблица 57: Перечень пиков FT-IR для оксалата AP1189 (паттерн 2).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3469,2855	0,966	0,015
3388,4016	0,972	0,007
3208,2501	0,969	0
3178,2688	0,964	0,005
3081,3694	0,964	0,025
1717,1041	0,972	0,002
1676,3502	0,94	0,013
1638,0497	0,892	0,096
1638,0497	0,892	0,096
1606,9259	0,92	0,006
1584,1888	0,929	0,006
1526,4462	0,9	0,05
1526,4462	0,9	0,05
1496,0078	0,93	0,024

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1496,0078	0,93	0,024
1446,6016	0,945	0,019
1411,6974	0,962	0,005
1350,7637	0,935	0,037
1297,892	0,961	0,01
1268,8868	0,972	0,002
1219,9916	0,933	0,006
1195,0947	0,922	0,055
1133,3026	0,946	0,01
1109,5923	0,949	0,002
1078,7344	0,948	0,01
1040,2025	0,959	0,005
1009,5453	0,967	0,002
970,6392	0,937	0,036
889,7046	0,97	0,012
849,9818	0,963	0,019
838,3275	0,976	0,002
783,9531	0,944	0,025
750,869	0,946	0,019
711,2381	0,894	0,084
711,2381	0,894	0,085
632,4438	0,95	0,01
607,1294	0,947	0,006
532,9389	0,93	0,011
476,4709	0,913	0,053

Таблица 58: Перечень пиков FT-IR для оксалата AP1189 (паттерн 4).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3461,2741	0,94	0,007
3433,1516	0,94	0,005
3401,1149	0,939	0,003

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3401,1149	0,939	0,003
3118,5203	0,916	0,057
1714,3801	0,927	0,005
1675,5708	0,87	0,023
1621,3503	0,822	0,071
1605,3663	0,825	0,008
1525,658	0,811	0,105
1525,658	0,811	0,105
1494,204	0,842	0,039
1444,5779	0,848	0,049
1414,708	0,885	0,01
1351,0291	0,854	0,055
1335,9272	0,863	0,007
1297,156	0,872	0,025
1188,4546	0,829	0,081
1162,4208	0,854	0,004
1127,9079	0,843	0,022
1080,6836	0,856	0,014
1039,6416	0,865	0,015
1001,676	0,883	0,002
970,2682	0,837	0,053
888,3688	0,874	0,028
849,9282	0,864	0,039
783,2574	0,841	0,052
749,7977	0,853	0,024
699,2885	0,788	0,052
631,9542	0,823	0,01
608,1246	0,812	0,017
570,4806	0,815	0,002
543,3487	0,794	0,01
513,8479	0,793	0,009
466,0991	0,747	0,05

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
444,8321	0,76	0,007

Таблица 59: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3340,5146	0,896	0,022
3269,6418	0,901	0,011
3133,0809	0,857	0,119
3047,6991	0,92	0,003
3013,6744	0,916	0,006
2958,3394	0,905	0,025
2919,5524	0,919	0,002
2889,1522	0,93	0,002
2828,226	0,951	0,001
2774,1878	0,954	0,001
1746,602	0,779	0,179
1683,0383	0,754	0,139
1625,0654	0,666	0,278
1529,6827	0,652	0,299
1495,1053	0,813	0,095
1455,3026	0,802	0,122
1455,3026	0,802	0,122
1445,0707	0,81	0,023
1416,4506	0,891	0,041
1391,8206	0,914	0,017
1352,9555	0,781	0,152
1336,8328	0,849	0,025
1296,9587	0,879	0,043
1282,3231	0,886	0,011
1226,9819	0,862	0,021
1190,9074	0,666	0,256

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1167,1669	0,683	0,06
1152,9806	0,69	0,018
1134,1984	0,724	0,016
1134,1984	0,724	0,016
1134,1984	0,724	0,016
1134,1984	0,724	0,016
1134,1984	0,724	0,016
1134,1984	0,724	0,016
1134,1984	0,724	0,016
1134,1984	0,724	0,016
1040,839	0,529	0,434
1040,839	0,529	0,434
1040,839	0,529	0,434
1006,9516	0,883	0,021
975,42	0,79	0,135
936,6847	0,937	0,008
889,5805	0,89	0,068
850,4344	0,873	0,081
786,0655	0,752	0,15
753,8361	0,794	0,058
729,8806	0,758	0,083
701,7408	0,676	0,208
651,2693	0,72	0,012
634,9463	0,709	0,022
608,3725	0,684	0,097

Таблица 60: Перечень пиков FT-IR для оксоглутарата AP1189 (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3434,1072	0,973	0,008
3316,28	0,973	0,005
3079,0769	0,965	0,024
2748,1019	0,974	0,001

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1974,6528	0,979	0,015
1744,1048	0,973	0,004
1725,7973	0,965	0,004
1711,8043	0,955	0,012
1682,1477	0,936	0,043
1622,6454	0,937	0,012
1599,5051	0,936	0,033
1529,649	0,935	0,056
1529,649	0,935	0,053
1498,9929	0,954	0,018
1447,8637	0,963	0,012
1393,3645	0,956	0,017
1393,3645	0,956	0,017
1360,1431	0,95	0,026
1336,6705	0,957	0,005
1336,6705	0,957	0,005
1298,4765	0,973	0,001
1229,0516	0,968	0,008
1190,0286	0,944	0,034
1159,4946	0,953	0,018
1132,3278	0,964	0,007
1080,9647	0,955	0,021
1027,079	0,973	0,007
1000,7884	0,978	0,002
969,5172	0,958	0,023
969,5172	0,958	0,023
930,5613	0,977	0,004
890,4947	0,972	0,009
828,1089	0,96	0,017
828,1089	0,96	0,017
813,6562	0,973	0,001
779,5765	0,95	0,031

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
779,5765	0,95	0,032
754,0045	0,961	0,009
711,9895	0,951	0,022
642,9228	0,964	0,004
624,4739	0,967	0,002
606,95	0,964	0,006
589,2528	0,969	0,001
560,2316	0,97	0,006
532,2474	0,967	0,01
467,9573	0,967	0,012
412,8724	0,971	0,012

Таблица 61: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и миндальной кислоты (паттерн 2).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3324,9282	0,82	0,119
3152,8917	0,841	0,014
3069,0933	0,823	0,057
3040,9086	0,824	0,002
3015,6015	0,825	0,001
2979,4458	0,827	0,003
2933,1051	0,84	0,015
2874,4871	0,865	0,009
2786,4381	0,871	0,001
2748,2612	0,871	0,001
2646,4095	0,878	0,001
2609,8399	0,878	0,003
2588,4994	0,879	0,003
1699,5562	0,748	0,037
1674,6619	0,463	0,397
1674,6619	0,463	0,397

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1643,6605	0,579	0,06
1606,2055	0,687	0,059
1579,8052	0,734	0,056
1524,8976	0,448	0,485
1524,8976	0,448	0,485
1494,5467	0,631	0,18
1494,5467	0,631	0,18
1454,4981	0,687	0,141
1404,3973	0,733	0,093
1360,7749	0,542	0,069
1346,1451	0,493	0,354
1346,1451	0,493	0,354
1294,554	0,771	0,044
1270,4268	0,83	0,014
1270,4268	0,83	0,014
1246,9404	0,824	0,043
1193,6969	0,575	0,305
1135,9058	0,771	0,055
1114,6922	0,741	0,091
1080,9246	0,714	0,146
1042,4307	0,661	0,211
1002,6618	0,825	0,045
974,7184	0,599	0,284
974,7184	0,599	0,284
929,9534	0,733	0,157
889,4518	0,74	0,135
850,1391	0,662	0,219
783,2	0,518	0,346
755,5291	0,618	0,208
734,8637	0,524	0,292
704,2896	0,44	0,398
646,4857	0,51	0,047

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
635,2889	0,51	0,206
561,6984	0,661	0,041

Таблица 62: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и DL-миндальной кислоты (паттерн 3).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3438,9914	0,945	0,004
3414,2546	0,945	0,002
3305,8784	0,934	0,001
3029,7727	0,921	0,05
2736,8009	0,936	0,001
1676,8694	0,871	0,044
1676,8694	0,871	0,044
1624,7713	0,862	0,068
1605,7456	0,87	0,006
1579,8096	0,885	0,007
1525,2321	0,839	0,122
1525,2321	0,839	0,122
1493,2721	0,87	0,036
1453,0437	0,887	0,028
1406,6532	0,895	0,016
1348,6562	0,854	0,065
1335,9744	0,858	0,002
1294,6387	0,896	0,01
1237,9816	0,91	0,005
1191,3174	0,868	0,053
1191,3174	0,868	0,053
1191,3174	0,868	0,053
1132,5099	0,895	0,009
1132,5099	0,895	0,009
1114,6238	0,896	0,004

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1080,2331	0,888	0,02
1056,0946	0,896	0,006
1028,7992	0,897	0,003
1001,0851	0,913	0,005
971,5213	0,879	0,04
930,8348	0,902	0,022
888,9418	0,905	0,02
888,9418	0,905	0,02
849,8642	0,89	0,036
781,182	0,866	0,047
750,3994	0,877	0,016
733,4775	0,864	0,013
699,6274	0,834	0,063
699,6274	0,834	0,063
634,7914	0,853	0,009
606,2778	0,849	0,018
568,7299	0,858	0,002
532,1813	0,858	0,003
510,4669	0,856	0,008
469,0286	0,836	0,038
469,0286	0,836	0,038
451,8363	0,844	0,009
407,8772	0,862	0,01

Таблица 63: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и гиппуровой кислоты (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3478,5092	0,986	0,004
3462,8585	0,987	0,002
3391,5891	0,98	0,014
3351,9339	0,983	0,003

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
2019,2428	0,988	0,01
1692,0022	0,965	0,016
1625,0168	0,953	0,026
1625,0168	0,953	0,026
1573,5216	0,97	0,005
1560,279	0,972	0,001
1523,7117	0,952	0,042
1483,5359	0,963	0,015
1453,7204	0,974	0,004
1445,2105	0,973	0,011
1395,626	0,953	0,034
1395,626	0,953	0,034
1348,9271	0,971	0,012
1320,0629	0,98	0,003
1296,3458	0,98	0,002
1272,1234	0,985	0,002
1243,1359	0,983	0,003
1199,7151	0,973	0,015
1165,661	0,983	0,003
1136,9015	0,98	0,008
1114,0689	0,984	0,002
1082,649	0,982	0,006
1042,5752	0,987	0,004
982,3329	0,98	0,011
938,7359	0,985	0,005
888,4103	0,982	0,007
850,5125	0,981	0,009
783,0247	0,979	0,011
751,2867	0,975	0,007
729,0162	0,977	0,005
708,0583	0,967	0,003
696,2757	0,966	0,024

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
656,1822	0,973	0,009
637,5248	0,975	0,004
599,4983	0,976	0,005
576,4886	0,975	0,003
552,808	0,973	0,009
552,808	0,973	0,009
517,638	0,978	0,003
489,6767	0,973	0,005
467,5258	0,967	0,021
434,7231	0,975	0,007

Таблица 64: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и муравьиной кислоты (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3432,3814	0,874	0,059
2981,6644	0,826	0,129
2812,6797	0,836	0,033
2723,0736	0,852	0,015
2631,8709	0,857	0,013
1676,7328	0,763	0,047
1627,8235	0,584	0,226
1605,8813	0,663	0,018
1581,7727	0,741	0,007
1531,3788	0,582	0,318
1531,3788	0,582	0,318
1493,4246	0,626	0,148
1493,4246	0,626	0,148
1447,5484	0,711	0,078
1351,0058	0,58	0,348
1351,0058	0,58	0,348
1296,5694	0,798	0,03

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1271,9368	0,835	0,018
1242,541	0,824	0,042
1199,1381	0,669	0,205
1138,5633	0,799	0,019
1120,1193	0,727	0,114
1081,2687	0,762	0,077
1043,2571	0,789	0,064
999,926	0,847	0,024
973,6776	0,682	0,209
935,6882	0,864	0,019
890,7174	0,801	0,094
851,1643	0,801	0,021
807,8253	0,725	0,059
767,7829	0,633	0,201
712,4497	0,582	0,284
712,4497	0,582	0,238
698,69	0,6	0,029
640,9999	0,697	0,057
610,1032	0,674	0,105
610,1032	0,674	0,105
594,6837	0,736	0,009
545,17	0,683	0,078
486,8537	0,731	0,033
472,0881	0,681	0,103
448,1613	0,733	0,05
403,3132	0,771	0,003

Таблица 65: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и L-молочной кислоты (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3443,026	0,899	0,022

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3301,6603	0,841	0,122
3104,1943	0,855	0,006
3077,6911	0,848	0,037
2980,2002	0,87	0,015
2964,0623	0,876	0,005
2930,9886	0,889	0,006
2865,3491	0,891	0,001
2846,9568	0,888	0,013
2790,497	0,892	0,002
2748,4106	0,891	0,001
2685,0933	0,894	0,004
1703,147	0,711	0,162
1678,0314	0,715	0,101
1625,7241	0,631	0,188
1607,9149	0,703	0,037
1527,4719	0,564	0,388
1527,4719	0,564	0,388
1495,0557	0,684	0,108
1458,6145	0,693	0,143
1445,9522	0,703	0,069
1403,0228	0,741	0,091
1359,487	0,668	0,184
1359,487	0,668	0,184
1336,7196	0,752	0,051
1291,4634	0,749	0,115
1270,3898	0,832	0,01
1237,741	0,848	0,025
1200,7797	0,734	0,143
1165,9727	0,845	0,022
1119,7668	0,659	0,225
1089,3157	0,769	0,042
1043,8629	0,783	0,106

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1031,9237	0,838	0,013
975,0628	0,711	0,189
956,7339	0,794	0,066
956,7339	0,794	0,066
888,356	0,826	0,077
876,9653	0,874	0,008
848,4237	0,721	0,15
796,0445	0,819	0,013
775,3283	0,708	0,161
750,9077	0,712	0,14
717,6257	0,618	0,193
700,7775	0,675	0,041
656,2251	0,745	0,024
633,1683	0,701	0,045
611,8089	0,658	0,118
586,2594	0,669	0,05
532,3279	0,701	0,019

Таблица 66: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и DL-молочной кислоты (паттерн 1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3282,8423	0,848	0,114
3137,2294	0,891	0,002
3106,7371	0,878	0,007
3078,3359	0,874	0,026
3054,1371	0,876	0,003
2980,1703	0,887	0,016
2959,8998	0,886	0,019
2928,186	0,906	0,006
2863,9284	0,907	0,01
2830,9054	0,914	0,001

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
2767,7562	0,911	0,002
1706,6962	0,769	0,13
1677,4684	0,777	0,089
1628,5031	0,704	0,167
1606,954	0,769	0,032
1527,8575	0,642	0,325
1527,8575	0,642	0,325
1494,7078	0,744	0,096
1494,7078	0,744	0,096
1456,7346	0,751	0,124
1446,5759	0,758	0,027
1409,4495	0,755	0,114
1409,4495	0,755	0,114
1359,0736	0,728	0,16
1336,0661	0,8	0,04
1299,0075	0,825	0,075
1284,0812	0,848	0,01
1269,9398	0,876	0,009
1237,0916	0,883	0,024
1202,4033	0,78	0,132
1168,1212	0,879	0,02
1118,8217	0,697	0,219
1088,5536	0,819	0,048
1046,0438	0,799	0,12
1046,0438	0,799	0,12
1046,0438	0,799	0,12
1032,0492	0,873	0,012
1000,5308	0,911	0,007
975,3702	0,747	0,182
975,3702	0,747	0,182
957,32	0,837	0,064
887,9494	0,86	0,071

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
877,4801	0,897	0,011
848,442	0,755	0,17
827,5387	0,842	0,018
797,1482	0,851	0,026
775,3905	0,776	0,109
750,5948	0,757	0,132
718,7205	0,669	0,174
718,7205	0,669	0,174

Таблица 67: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн

1).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3451,4823	0,909	0,051
3273,8599	0,904	0,035
3247,2814	0,908	0,001
3213,4294	0,908	0,005
2950,2826	0,884	0,09
2772,9078	0,908	0,002
1983,7185	0,959	0,001
1945,1815	0,956	0,01
1912,7557	0,958	0,004
1681,2131	0,733	0,119
1632,9309	0,694	0,203
1608,0157	0,79	0,018
1555,0838	0,833	0,029
1525,973	0,679	0,273
1525,973	0,679	0,273
1493,208	0,753	0,082
1493,208	0,753	0,082
1453,6917	0,765	0,12
1453,6917	0,765	0,12

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1411,5581	0,797	0,084
1411,5581	0,797	0,084
1347,2594	0,773	0,016
1340,1909	0,771	0,137
1306,3792	0,834	0,038
1265,4491	0,856	0,047
1223,6023	0,766	0,045
1192,895	0,728	0,137
1148,2185	0,704	0,212
1148,2185	0,704	0,212
1081,9008	0,812	0,043
1041,9241	0,824	0,044
1024,5139	0,83	0,019
997,3686	0,859	0,017
969,7962	0,784	0,105
926,2335	0,868	0,048
889,0404	0,889	0,037
889,0404	0,889	0,037
852,9313	0,827	0,092
804,882	0,811	0,037
785,2951	0,749	0,136
785,2951	0,749	0,136
785,2951	0,749	0,136
751,9143	0,744	0,132
751,9143	0,744	0,132
727,2603	0,746	0,125
682,267	0,746	0,07
640,5213	0,77	0,055
640,5213	0,77	0,055
610,3421	0,801	0,039
520,4538	0,75	0,051

Таблица 68: Перечень пиков FT-IR для соли AP1189 и глутаровой кислоты (паттерн

2).

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
3430,3134	0,879	0,076
3288,1782	0,887	0,052
3209,4296	0,905	0,008
3132,4855	0,911	0,008
3113,8608	0,911	0,004
3016,0295	0,878	0,093
2941,5484	0,884	0,025
2922,1175	0,889	0,012
2872,472	0,906	0,005
2769,5575	0,902	0,014
1678,217	0,671	0,146
1630,5087	0,636	0,248
1552,6043	0,798	0,045
1527,0178	0,612	0,325
1493,0553	0,67	0,138
1452,4984	0,712	0,136
1409,1509	0,762	0,093
1352,9723	0,691	0,205
1352,9723	0,691	0,205
1318,4605	0,804	0,028
1318,4605	0,804	0,028
1298,4179	0,83	0,029
1267,3811	0,835	0,049
1229,3818	0,752	0,043
1194,241	0,642	0,213
1131,5232	0,615	0,284
1131,5232	0,615	0,284
1131,5232	0,615	0,284
1081,7286	0,706	0,058
1047,651	0,772	0,024

Волновое число	Абсолютная интенсивность	Относительная интенсивность
1047,651	0,772	0,024
1047,651	0,772	0,024
1026,3725	0,78	0,04
1011,9658	0,808	0,013
967,7876	0,745	0,114
926,12	0,802	0,096
889,4235	0,836	0,066
852,4417	0,747	0,149
802,3239	0,762	0,059
802,3239	0,762	0,059
782,8912	0,642	0,227
782,8912	0,642	0,227
752,8624	0,706	0,134
724,9698	0,638	0,213
702,3892	0,718	0,076
665,9727	0,695	0,02
641,3229	0,66	0,148
609,8383	0,756	0,033
550,6147	0,558	0,342
550,6147	0,558	0,342

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $11,5 \pm 0,2$, $23,5 \pm 0,2$ и $27,0 \pm 0,2$.

2. Кристаллическая форма А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по п. 1, дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,7 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$.

3. Кристаллическая форма А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из предшествующих пп., дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $13,0 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $21,1 \pm 0,2$.

4. Кристаллическая форма А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из предшествующих пп., характеризующаяся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, в соответствии с Фиг. 1.

5. Кристаллическая форма А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из предшествующих пп., по существу свободная от второй кристаллической формы ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, где вторая форма характеризуется в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $14,9 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$ и/или $24,2 \pm 0,2$.

6. Кристаллическая форма А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из предшествующих пп., характеризующаяся

при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 185 и 199 °С при использовании скорости нагрева, равной 10 °С в минуту.

7. Кристаллическая форма А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из предшествующих пп., характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 192 °С при использовании скорости нагрева, равной 10 °С в минуту.

8. Кристаллическая форма В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $9,7 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$ и $26,7 \pm 0,2$.

9. Кристаллическая форма В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по п. 8, дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $5,4 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$ и $19,5 \pm 0,2$.

10. Кристаллическая форма В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 и 9, дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $12,2 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $28,5 \pm 0,2$.

11. Кристаллическая форма В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из предшествующих пп. 8 – 10, характеризующаяся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, в соответствии с Фиг. 6.

12. Кристаллическая форма В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 11, характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 187 и 201 °С при использовании скорости нагрева, равной 10 °С в минуту.

13. Кристаллическая форма В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 12, характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 195 °С при использовании скорости нагрева, равной 10 °С в минуту.

14. Способ получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А по любому из пп. 1 – 7, включающий в себя:

- i. смешивание N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и уксусной кислоты в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А из упомянутой смеси.

15. Способ получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А по любому из пп. 1 – 7, включающий в себя:

- i. смешивание соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния и уксусной кислоты в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А из смеси.

16. Способ получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А по любому из пп. 1 – 7, включающий в себя:

- i. смешивание ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в растворителе с формированием композиции; и
- ii. выделение ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А из упомянутой композиции.

17. Способ получения ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в кристаллической форме А по любому из пп. 1 – 7, включающий в себя:

- i. смешивание 3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-пропаналя, аминогуанидина или его соли и уксусной кислоты или ее соли в растворителе, и

ii. выделение ацетата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме А из упомянутой композиции.

18. Способ получения ацетата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме А по любому из пп. 1 – 7, включающий в себя:

i. получение $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина или соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,

ii. введение ацетата в качестве противоиона с использованием ионообмена, и

iii. выделение ацетата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме А.

19. Способ получения сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В по любому из пп. 8 – 13, включающий в себя:

i. смешивание $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и янтарной кислоты в растворителе с формированием смеси; и

ii. выделение сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В из смеси.

20. Способ получения сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В по любому из пп. 8 – 13, включающий в себя:

i. смешивание соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния и янтарной кислоты в растворителе с формированием смеси, и

ii. выделение сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В из смеси.

21. Способ получения сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В по любому из пп. 8 – 13, включающий в себя:

i. смешивание $3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-пропаналя}$, аминогуанидина или его соли и янтарной кислоты или ее соли в растворителе, и

ii. выделение сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В из упомянутой композиции.

22. Способ получения сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В по любому из пп. 8 – 13, включающий в себя:

i. получение $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина или соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,

ii. введение сукцината в качестве противоиона с использованием ионообмена, и

iii. выделение сукцината $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния в кристаллической форме В.

23. Способ по любому из пп. 14 – 22, где растворитель представляет собой протонный или полярный апротонный растворитель.

24. Способ по любому из пп. 14 – 23, где растворитель выбран из группы, состоящей из 1,4-диоксана, метанола, этанола, 1-пропанола, 2-пропанола, ацетона, ацетонитрила, анизола, изопропилацетата, метилэтилкетона, воды и этилацетата.

25. Способ по любому из пп. 14 – 24, где смесь или композицию нагревают по меньшей мере один раз перед стадией выделения.

26. Способ по любому из пп. 14 – 25, где смесь или композицию нагревают и охлаждают циклами продолжительностью от 15 мин до 72 часов перед стадией выделения.

27. Способ по п. 26, где нагревание составляет приблизительно до 40 °С, приблизительно до 60 °С или приблизительно до 80 °С.

28. Способ по п. 26, где охлаждение составляет приблизительно до 20 °С.

29. Способ по любому из пп. 14 – 28, дополнительно включающий в себя стадию добавления антирастворителя к смеси или композиции перед стадией выделения.

30. Способ по п. 29, где антирастворитель представляет собой неполярный апротонный растворитель.

31. Способ по п. 29, где антирастворитель представляет собой воду.

32. Способ по любому из пп. 29 и 30, где антирастворитель выбран из группы, состоящей из *трет*-бутилметилового эфира, ТНФ и ацетона, и смесей, содержащих *трет*-бутилметилвый эфир, ТНФ или ацетон.

33. Способ по любому из пп. 14 – 32, где выделение проводят с использованием фильтрования, центрифугирования и/или выпаривания растворителя или растворителей.

34. Способ по п. 33, где выпаривание проводят с использованием сушки распылением, сушки в псевдооживленном слое, сублимационной сушки, вакуумной сушки, сушки во вращающемся барабане, ротационного выпаривания и/или тонкопленочной сушки.

35. Способ по любому из пп. 14 – 34, где значение pK_a кислоты, соответствующей противоиону соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, приблизительно равно или меньше значения pK_a янтарной кислоты и/или уксусной кислоты.

36. Способ по п. 35 где значение pK_a кислоты, соответствующей противоиону соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, меньше значения pK_a янтарной кислоты и/или уксусной кислоты.

37. Способ по любому из пп. 14 – 36, дополнительно включающий в себя стадию добавления затравочного кристалла кристаллической формы А ацетата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния или затравочного кристалла кристаллической формы В сукцината *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния.

38. Кристаллическая форма А ацетата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, полученная способом по любому из пп. 14 – 18 и 23 – 37.

39. Кристаллическая форма В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, полученная способом по любому из пп. 19 – 37.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

41. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

42. Фармацевтическая композиция, полученная путем смешивания кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния и/или кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в фармацевтически приемлемом растворителе.

43. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 40 – 42, где фармацевтическая композиция выполнена с возможностью перорального введения.

44. Способ приготовления фармацевтической композиции, причем упомянутый способ включает в себя смешивание кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38 и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

45. Способ приготовления фармацевтической композиции, причем упомянутый способ включает в себя смешивание кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

46. Кристаллическая форма А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38, кристаллическая форма В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 40 – 43 для применения в медицине.

47. Кристаллическая форма А ацетата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38, кристаллическая форма В сукцината *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 или фармацевтическая композиция по любому из пп. 40 – 43 для применения при лечении заболевания почек, артритического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, вирусного заболевания или нарушения, или системного воспалительного нарушения.

48. Применение по п. 47, где заболевание почек выбрано из группы, состоящей из:

- i. заболевания почек, протекающего с протеинурией,
- ii. протеинурического заболевания почек,
- iii. гломерулярной болезни,
- iv. нефротического синдрома (гломерулонефроза),
- v. первичного нефротического синдрома (первичного гломерулонефроза),
- vi. вторичного нефротического синдрома (вторичного гломерулонефроза),
- vii. воспалительного заболевания почек,
- viii. гломерулонефрита (GN), и
- ix. идиопатической мембранозной нефропатии (iMN).

49. Применение по п. 48, где упомянутый первичный нефротический синдром представляет собой мембранозный гломерулонефрит (MGN) (или мембранозную нефропатию (MN)), фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (MPGN) (мезангио-капиллярный гломерулонефрит), быстро прогрессирующий гломерулонефрит (RPGN) (серповидный GN) или болезнь минимальных изменений (MCD).

50. Применение по п. 49, где упомянутый мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (MPGN) выбран из MPGN 1 типа и MPGN 2 типа.

51. Применение по п. 48, где упомянутый вторичный нефротический синдром вызван исходным аутоиммунным заболеванием, исходной злокачественной опухолью, исходным генетическим нарушением или исходным заболеванием, выбранным из группы, состоящей из: системной красной волчанки (SLE), диабетической нефропатии, саркоидоза, синдрома Шегрена, амилоидоза, множественной миеломы, васкулита,

злокачественной опухоли и генетических нарушений (таких как врожденный нефротический синдром).

52. Применение по п. 48, где упомянутый вторичный нефротический синдром вызван диабетической нефропатией, инфекцией, такой как инфекция мочевыводящих путей, такая как инфекция, выбранная из группы, состоящей из ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита, такого как гепатит А, В и С, пост-стрептококковой инфекции, мочеполового шистосомоза и вирусной лихорадки Эбола. Согласно некоторым вариантам осуществления, упомянутый вторичный нефротический синдром является лекарственно-индуцированным.

53. Применение по п. 48, где упомянутый гломерулонефрит выбран из группы, состоящей из IgA нефропатии (болезнь Бергера), IgM нефропатии, пост-инфекционного гломерулонефрита и болезни тонкой базальной мембраны.

54. Применение по п. 47, где артритическое заболевание выбрано из группы, состоящей из:

- i. аутоиммунного заболевания и/или воспалительного заболевания, которое протекает с воспалением суставов,
- ii. воспалительного артрита,
- iii. дегенеративного артрита,
- iv. метаболического артрита,
- v. реактивного артрита,
- vi. инфекционного артрита, и
- vii. артрита как части системного воспалительного заболевания.

55. Применение по п. 54, где воспалительный артрит выбран из группы, состоящей из ревматоидного артрита (РА), псориатического артрита и анкилозирующего спондилита.

56. Применение по п. 55, где ревматоидный артрит представляет собой тяжелый активный РА (CDAI > 22).

57. Применение по п. 55, где ревматоидный артрит представляет собой РА с показателем DAS28 выше 5,1.

58. Применение по п. 55, где ревматоидный артрит представляет собой ювенильный ревматоидный артрит (JRA).

59. Применение по п. 54, где дегенеративный артрит представляет собой остеоартрит.

60. Применение по п. 54, где метаболический артрит представляет собой подагрический артрит.

61. Применение по п. 54, где реактивный и/или инфекционный артрит представляет собой артрит, ассоциированный с инфекцией одним или несколькими из вируса гепатита С, хламидий, возбудителей гонореи, сальмонелл или шигелл.

62. Применение по п. 54, где воспалительное заболевание выбрано из группы, состоящей из системной красной волчанки, смешанного заболевания соединительной ткани, болезни Стилла и ревматической полимиалгии.

63. Применение по п. 47, где вирусное заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из:

- i. симптоматического вирусного заболевания или нарушения,
- ii. симптоматического вирусного заболевания или нарушения с воспалением,
- iii. воспалительного вирусного заболевания или нарушения,
- iv. вирусной респираторной инфекции,
- v. вирусного респираторного заболевания или нарушения,
- vi. вирусного заболевания или нарушения легкого,
- vii. вирусного заболевания или нарушения с воспалением в респираторной системе,
- viii. вирусного заболевания или нарушения с одним или несколькими респираторными симптомами,
- ix. тяжелого заболевания,
- x. критического заболевания,
- xi. вирусной пневмонии,
- xii. вирусного бронхолита,
- xiii. вирусных заболеваний или нарушений с дыхательной недостаточностью,
- xiv. острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS),

- xv. вирусного острого респираторного дистресс-синдрома (ARDS),
- xvi. симптоматического COVID-19 с острым респираторным дистресс-синдромом (ARDS),
- xvii. вирусного заболевания или нарушения с системным воспалительным дистресс-синдромом (SIDS) и/или сепсисом,
- xviii. вирусного заболевания или нарушения с легочной недостаточностью,
- xix. вирусного заболевания или нарушения с синдромом высвобождения цитокинов (CRS) и/или цитокиновым штормом (гиперцитокинемия),
- xx. вирусного заболевания или нарушения, вызванного вирусной инфекцией, выбранной из группы, состоящей из тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2); SARS-CoV, MERS-CoV, вируса денге и вируса гриппа (включая Тип А, Тип В и Тип С).

64. Применение по п. 63, где воспаление представляет собой гипервоспаление, такое как гипервоспаление в одном или нескольких органах.

65. Применение по п. 64, где один или несколько органов выбраны из группы, состоящей из легких, респираторного тракта, почки, печени, поджелудочной железы, селезенки, экзокринных желез, эндокринных желез, лимфоузлов, головного мозга, сердца, мышц, костного мозга, кожи, скелета, мочевого пузыря, репродуктивных органов, включая фаллопиевы трубы, глаза, уха, сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, включая тонкий кишечник, толстый кишечник, прямую кишку, анальный канал, и предстательной железы.

66. Применение по п. 63, где вирусная респираторная инфекция представляет собой вирусную респираторную инфекцию нижних дыхательных путей.

67. Применение по п. 63, где вирусное заболевание или нарушение с воспалением в респираторной системе представляет собой вирусное заболевание или нарушение с воспалением в респираторной системе в легких и/или респираторном тракте.

68. Применение по п. 63, где упомянутые один или несколько респираторных симптомов выбраны из группы, состоящей из кашля, сухого кашля, одышки, нарушенной оксигенации, респираторного заболевания, респираторной дисфункции, дыхательной недостаточности, респираторного синдрома и острого респираторного заболевания (ARD).

69. Применение по п. 63, где упомянутое тяжелое заболевание протекает с одышкой, повышенной частотой дыхания, сниженной сатурацией крови кислородом и/или инфильтративными изменениями в легких.

70. Применение по п. 63, где упомянутое критическое заболевание протекает с дыхательной недостаточностью, септическим шоком и/или полиорганной дисфункцией (MOD) или полиорганной недостаточностью (MOF).

71. Применение по п. 47, где сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из:

- i. заболевания коронарных артерий (CAD),
- ii. инсульта,
- iii. сердечной недостаточности,
- iv. гипертонической болезни сердца,
- v. ревматической болезни сердца,
- vi. кардиомиопатии,
- vii. нарушений ритма сердца,
- viii. врожденного заболевания сердца,
- ix. заболевания клапанов сердца,
- x. кардита,
- xi. аневризм аорты,
- xii. заболевания периферических артерий,
- xiii. сосудистого заболевания,
- xiv. тромбоэмболического заболевания,
- xv. венозного тромбоза,
- xvi. сосудистого воспаления и
- xvii. атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания.

72. Применение по п. 71, где заболевания коронарных артерий (CAD) выбраны из группы, состоящей из стенокардии и инфаркта миокарда.

73. Применение по п. 71, где атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание выбрано из группы, состоящей из заболевания коронарных артерий, инсульта (цереброваскулярного заболевания) и заболевания периферических артерий.

74. Применение по п. 47, где системное воспалительное нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

75. Применение по п. 47, где системное воспалительное нарушение выбрано из группы, состоящей из болезни Бехчета, саркоидоза, системной красной волчанки, ювенильного идиопатического артрита, склеродермии, синдрома Шегрена, миозита, включая дермамиозит и полимиозит, васкулита, гигантоклеточного артериита, анкилозирующего спондилита, ревматической полимиалгии и псориатического артрита.

76. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, причем упомянутый способ включает в себя введение нуждающемуся в этом субъекту кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38, кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 или фармацевтической композиции по любому из пп. 40 – 43.

77. Способ по п. 74, где заболевание или нарушение выбрано из перечня, состоящего из заболевания почек, артритического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, вирусного заболевания или нарушения, или системного воспалительного нарушения.

78. Применение кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38, кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 или фармацевтической композиции по любому из пп. 40 – 43 для производства лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения.

79. Кристаллическая форма ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, где кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из:

i. кристаллической формы I, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при одном или нескольких значениях из

11,5±0,2, 11,7±0,2, 12,9±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 15,6±0,2, 18,0±0,2, 19,9±0,2, 20,0±0,2, 21,1±0,2, 21,5±0,2, 21,8±0,2, 22,4±0,2, 23,5±0,2, 24,2±0,2, 24,7±0,2 и 26,9±0,2, и

ii. кристаллической формы II, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при одном или нескольких значениях из 7,5±0,2, 9,4±0,2, 12,8±0,2, 13,3±0,2, 14,2±0,2, 15,3±0,2, 16,0±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,7±0,2, 20,3±0,2, 21,1±0,2, 21,4±0,2, 21,9±0,2, 22,0±0,2, 22,7±0,2 и 23,1±0,2.

80. Соединение сукцинат $N\text{-}\{3\text{-}[1\text{-}(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}\text{-аминогуанидиния}$.

81. Соединение тозилат $N\text{-}\{3\text{-}[1\text{-}(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}\text{-аминогуанидиния}$.

82. Соединение фумарат $N\text{-}\{3\text{-}[1\text{-}(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}\text{-аминогуанидиния}$.

83. Соединение сукцинат $N\text{-}\{3\text{-}[1\text{-}(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}\text{-аминогуанидиния}$ по п. 80, где соединение находится в форме твердого вещества.

84. Соединение сукцинат $N\text{-}\{3\text{-}[1\text{-}(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}\text{-аминогуанидиния}$ по п. 83, где соединение находится в форме аморфного твердого вещества.

85. Кристаллическая форма С тозилата $N\text{-}\{3\text{-}[1\text{-}(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}\text{-аминогуанидиния}$, характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при 14,5±0,2, 21,0±0,2 и 25,2±0,2.

86. Кристаллическая форма С тозилата $N\text{-}\{3\text{-}[1\text{-}(2\text{-нитрофенил})\text{-}1H\text{-пиррол-}2\text{-ил}]\text{-аллилиден}\}\text{-аминогуанидиния}$ по п. 85, дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из 13,4±0,2 и 16,0±0,2.

87. Кристаллическая форма С тозилата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 85 и 86, дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $8,0\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,8\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$ и $25,4\pm 0,2$.

88. Кристаллическая форма С тозилата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 85 – 87, характеризующаяся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 4.

89. Кристаллическая форма С тозилата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 85 – 88, характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 227 и 241 °C при использовании скорости нагрева, равной 10 °C в минуту.

90. Кристаллическая форма С тозилата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 85 – 89, характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 234 °C при использовании скорости нагрева, равной 10 °C в минуту.

91. Кристаллическая форма D fumarата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $17,6\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$ и $26,3\pm 0,2$.

92. Кристаллическая форма D fumarата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по п. 91, дополнительно характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $11,5\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$ и $23,9\pm 0,2$.

93. Кристаллическая форма D fumarата *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 91 и 92, дополнительно

характеризующаяся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, выбранными из группы, состоящей из $9,2\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,8\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$.

94. Кристаллическая форма D fumarата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 91 – 93, характеризующаяся рентгеновским порошковым дифракционным паттерном (величины 2-тета), измеренным с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, в соответствии с Фиг. 5.

95. Кристаллическая форма D fumarата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 91 – 94, характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода между 208 и 222 °C при использовании скорости нагрева, равной 10 °C в минуту.

96. Кристаллическая форма D fumarата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 91 – 95, характеризующаяся при дифференциальной сканирующей калориметрии температурой начала перехода, по существу равной 215 °C при использовании скорости нагрева, равной 10 °C в минуту.

97. Жидкий состав, полученный путем смешивания кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38 или кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 и растворителя.

98. Способ приготовления жидкого состава, причем упомянутый способ включает в себя смешивание кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38 или кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 и растворителя.

99. Способ получения аморфной формы ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, причем упомянутый способ включает в себя преобразование кристаллической формы А ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-

ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 1 – 7 и 38 до аморфной формы ацетата N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния.

100. Способ получения аморфной формы сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, причем упомянутый способ включает в себя преобразование кристаллической формы В сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 8 – 13 и 39 до аморфной формы сукцината N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния.

101. Кристаллическая форма соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1Н-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния, выбранная из группы, состоящей из:

i. кристаллической формы XIV безилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $13,0 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$ и $19,9 \pm 0,2$,

ii. кристаллической формы XIX оксоглутарата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $16,8 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$ и $23,6 \pm 0,2$,

iii. кристаллической формы XX соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $14,8 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$,

iv. кристаллической формы XXII соли AP1189 и гиппуровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $20,1 \pm 0,2$, $24,1 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,2$,

v. кристаллической формы XXIII формиата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $13,3 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$ и $25,6 \pm 0,2$,

vi. кристаллической формы XXIV соли AP1189 и L-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $Cu K_{\alpha}$ излучения, при $3,8 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$ и $11,9 \pm 0,2$,

vii. кристаллической формы XXV соли AP1189 и DL-молочной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $9,8\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$ и $27,6\pm 0,2$,

viii. кристаллической формы XXVI соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $8,3\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$ и $21,9\pm 0,2$, и

ix. кристаллической формы XXIX соли AP1189 и адипиновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $13,4\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$ и $25,5\pm 0,2$.

102. Кристаллическая форма соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния выбранная из группы, состоящей из:

i. кристаллической формы III нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $13,4\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$ и $26,8\pm 0,2$,

ii. кристаллической формы IV нападизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $5,4\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$ и $23,4\pm 0,2$,

iii. кристаллической формы V эзилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $14,5\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$ и $18,6\pm 0,2$,

iv. кристаллической формы VI эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $4,8\pm 0,2$, $12,8\pm 0,2$ и $16,5\pm 0,2$,

v. кристаллической формы VII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием $\text{Cu K}\alpha$ излучения, при $6,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$ и $23,6\pm 0,2$,

vi. кристаллической формы VIII эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $15,5 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$ и $21,7 \pm 0,2$,

vii. кристаллической формы IX эдизилата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $4,5 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $24,7 \pm 0,2$,

viii. кристаллической формы X нитрата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $15,3 \pm 0,2$, $21,4 \pm 0,2$ и $25,1 \pm 0,2$,

ix. кристаллической формы XI цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $7,0 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$ и $15,7 \pm 0,2$,

x. кристаллической формы XII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $7,3 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $17,9 \pm 0,2$,

xi. кристаллической формы XIII цикламата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $15,3 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$ и $18,7 \pm 0,2$,

xii. кристаллической формы XV оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $19,5 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$ и $25,8 \pm 0,2$,

xiii. кристаллической формы XVI оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $17,1 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $19,6 \pm 0,2$,

xiv. кристаллической формы XVII оксалата AP1189, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра

(величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $6,3 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$ и $19,8 \pm 0,2$,

xv. кристаллической формы XVIII соли AP1189 и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $6,5 \pm 0,2$, $11,5 \pm 0,2$ и $14,8 \pm 0,2$,

xvi. кристаллической формы XXI соли AP1189 и DL-миндальной кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $5,4 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$,

xvii. кристаллической формы XXVII соли AP1189 и глутаровой кислоты, дополнительно характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне одной или несколькими линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, выбранными из группы, состоящей из $16,9 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$, $27,1 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$ и $28,7 \pm 0,2$, и

xviii. кристаллической формы XXVIII соли AP1189 и глутаровой кислоты, характеризующейся в порошковом дифракционном паттерне по меньшей мере линиями рентгеновского спектра (величины 2-тета), измеренного с использованием Cu K_α излучения, при $14,2 \pm 0,2$, $16,9 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,2$.

103. Композиция, содержащая кристаллическую форму соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102.

104. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102.

105. Композиция по п. 103 или фармацевтической композиции по п. 104, где композиция или фармацевтическая композиция представляет собой жидкую композицию.

106. Композиция или фармацевтическая композиция по п. 105, где жидкая композиция представляет собой взвесь или раствор.

107. Стандартная лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по п. 105 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

108. Состав для перорального применения, содержащий кристаллическую форму соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102.

109. Кристаллическая форма соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102, композиция по п. 103, фармацевтическая композиция по п. 105, стандартная лекарственная форма по п. 107 или состав для перорального применения по п. 108 для применения в медицине.

110. Кристаллическая форма соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102, композиция по п. 103, фармацевтическая композиция по п. 105, стандартная лекарственная форма по п. 107 или состав для перорального применения по п. 108 для применения при лечении заболевания почек, артритического заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, атеросклероза, вирусного заболевания или нарушения, или системного воспалительного нарушения.

111. Кристаллическая форма соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния для применения по п. 110, где артритическое заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

112. Кристаллическая форма соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния для применения по п. 110, где лечение представляет собой лечение ревматоидного артрита у субъекта с недостаточным ответом на МТХ.

113. Кристаллическая форма соли *N*-{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния для применения по п. 112, где недостаточный ответ на МТХ представляет собой сниженный ответ на лечение МТХ, такой как отсутствие ответа на лечение МТХ.

114. Соединение выбранная из группы, состоящей из:

- i. нападизилата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- ii. эзилата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- iii. эдизилата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- iv. нитрата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- v. цикламата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- vi. безилата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- vii. оксалата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- viii. соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты,
- ix. оксоглутарата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- x. соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и DL-миндальной кислоты,
- xi. соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и гиппуровой кислоты,
- xii. формиата $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидиния,
- xiii. соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и L-молочной кислоты,
- xiv. соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и DL-молочной кислоты,
- xv. соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и глутаровой кислоты и
- xvi. соли $N\{3-[1-(2\text{-нитрофенил})-1H\text{-пиррол-2-ил}]\text{-аллилиден}\}$ -аминогуанидина и адипиновой кислоты.

115. Способ получения кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102, включающий в себя:

- i. смешивание N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина и кислоты в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния из упомянутой смеси.

116. Способ получения кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102, включающий в себя:

- i. смешивание второй соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния и кислоты в растворителе с формированием смеси; и
- ii. выделение кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния из смеси.

117. Способ получения кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102, включающий в себя:

- i. смешивание аморфной формы или второй кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния в растворителе с формированием композиции; и
- ii. выделение кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния из упомянутой композиции.

118. Способ получения кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102, включающий в себя:

- i. смешивание 3-[1-(2-нитрофенил)-1-H-пиррол-2-ил]-пропаналя, аминогуанидина или его соли и кислоты или ее соли в растворителе, и
- ii. выделение кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния из упомянутой композиции.

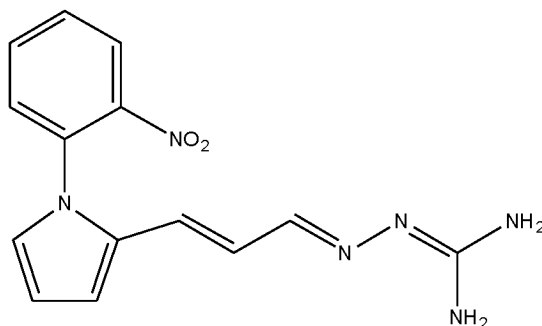
119. Способ получения соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1H-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102, включающий в себя:

- i. получение N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидина или второй соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния,
- ii. введение иона кислоты в качестве противоиона с использованием ионообмена, и
- iii. выделение кристаллической формы соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния.

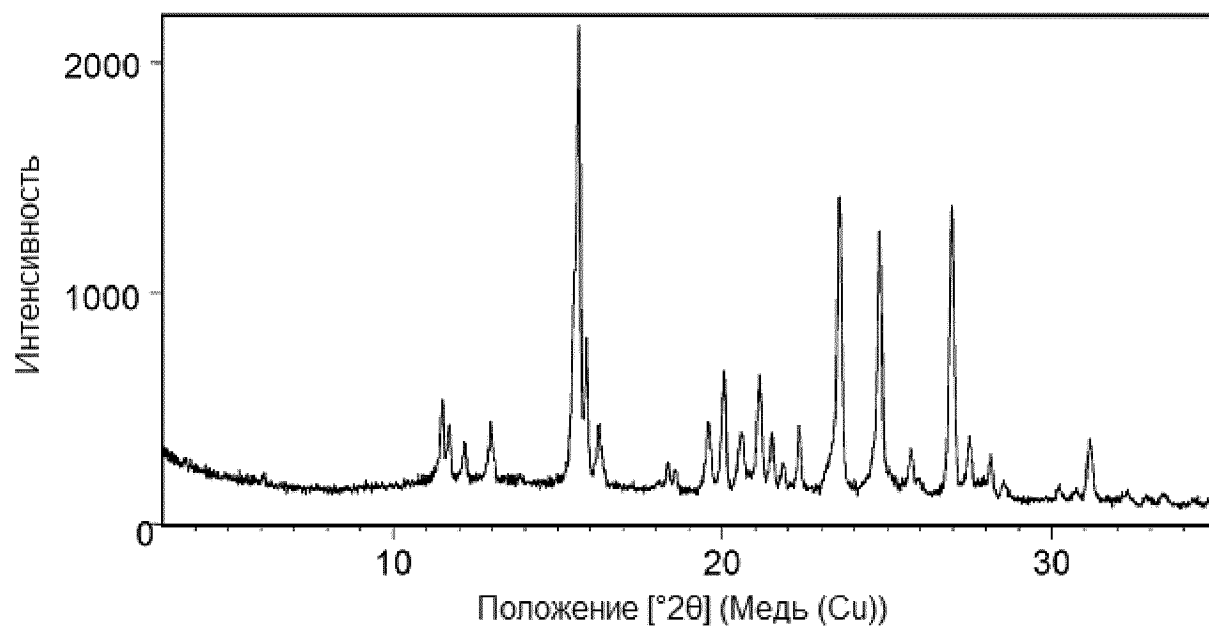
120. Способ по любому из предшествующих пп., где кислота выбрана из группы, состоящей из: уксусной кислоты, янтарной кислоты, фумаровой кислоты, толуолсульфоновой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, азотной кислоты, циклогексилсульфамовой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, гидрокси(фенил)уксусной кислоты, такой как DL-гидрокси(фенил)уксусная кислота, N -бензоилглицина, муравьиной кислоты, 2-гидроксипропановой кислоты, такой как L-2-гидроксипропановая кислота или DL-2-гидроксипропановая кислоты, пентандиовой кислоты и гександиовой кислоты.

121. Кристаллическая форма соли N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидиния по любому из пп. 101 и 102, полученная способом по любому из пп. 19 – 37.

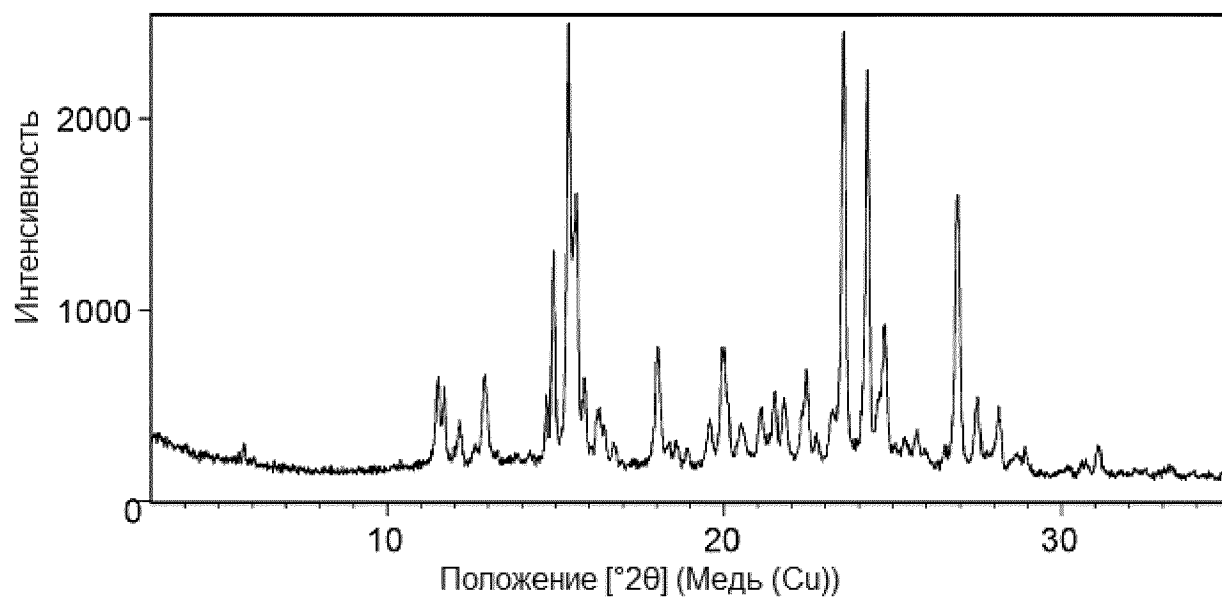
122. Кристаллическая форма по любому из предшествующих пп., где N -{3-[1-(2-нитрофенил)-1*H*-пиррол-2-ил]-аллилиден}-аминогуанидин характеризуется структурой формулы I:



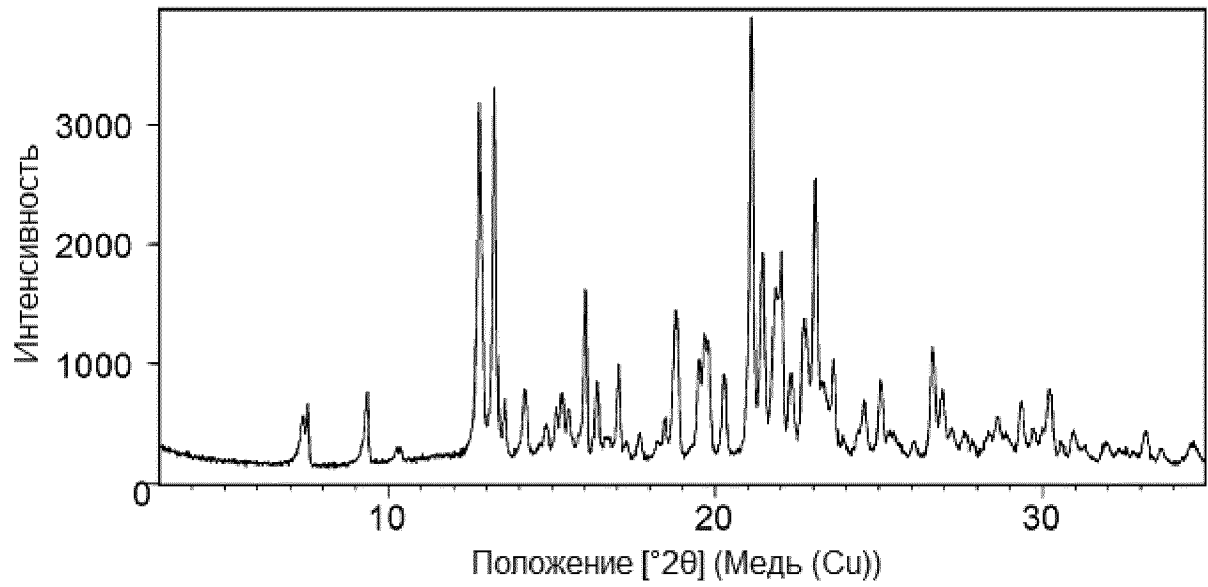
формула I.



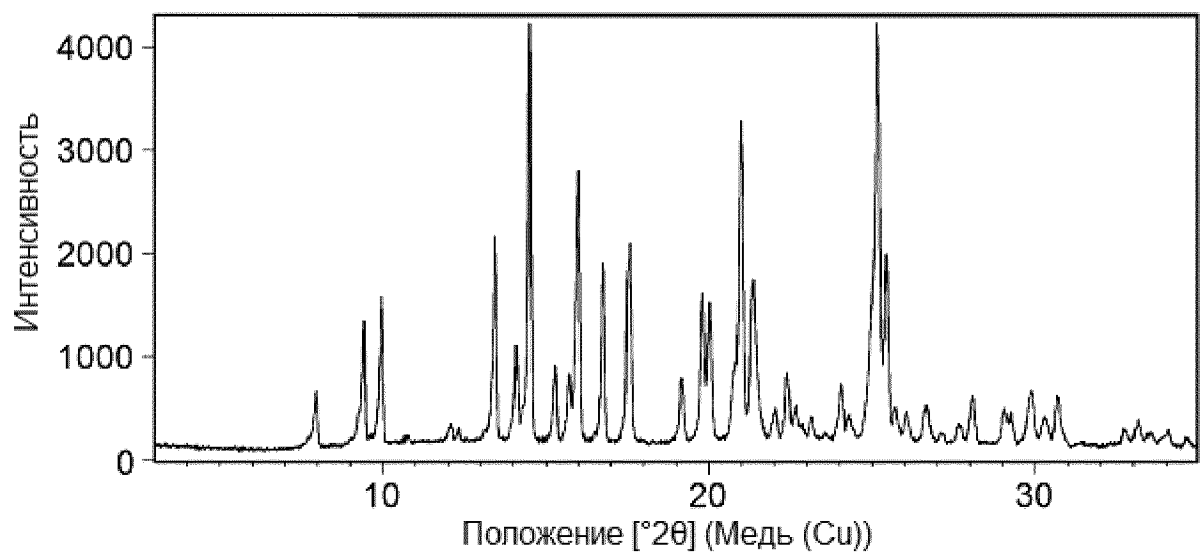
Фиг 1



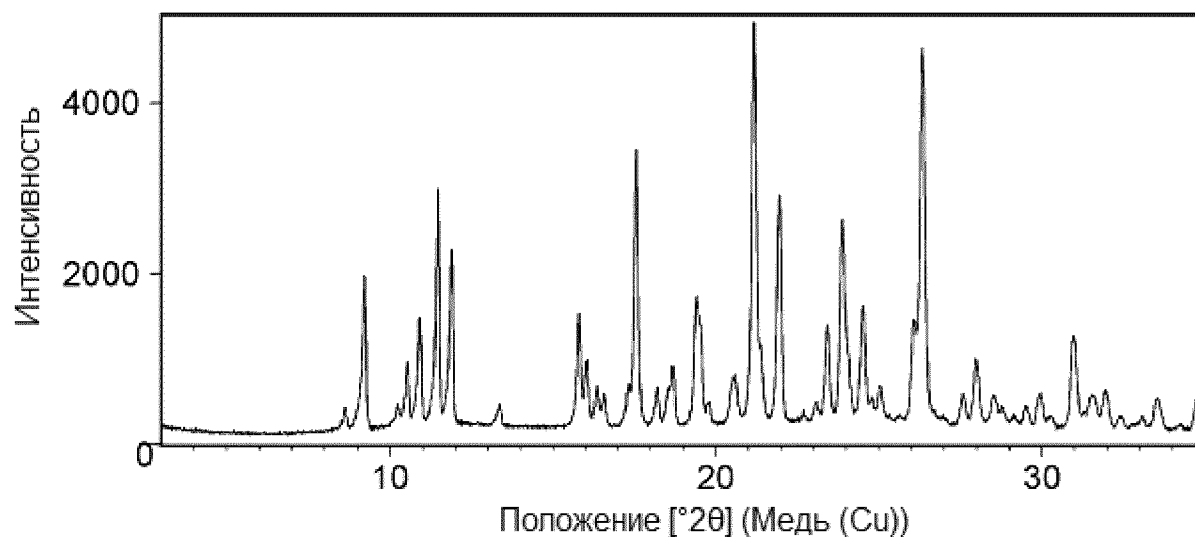
Фиг 2



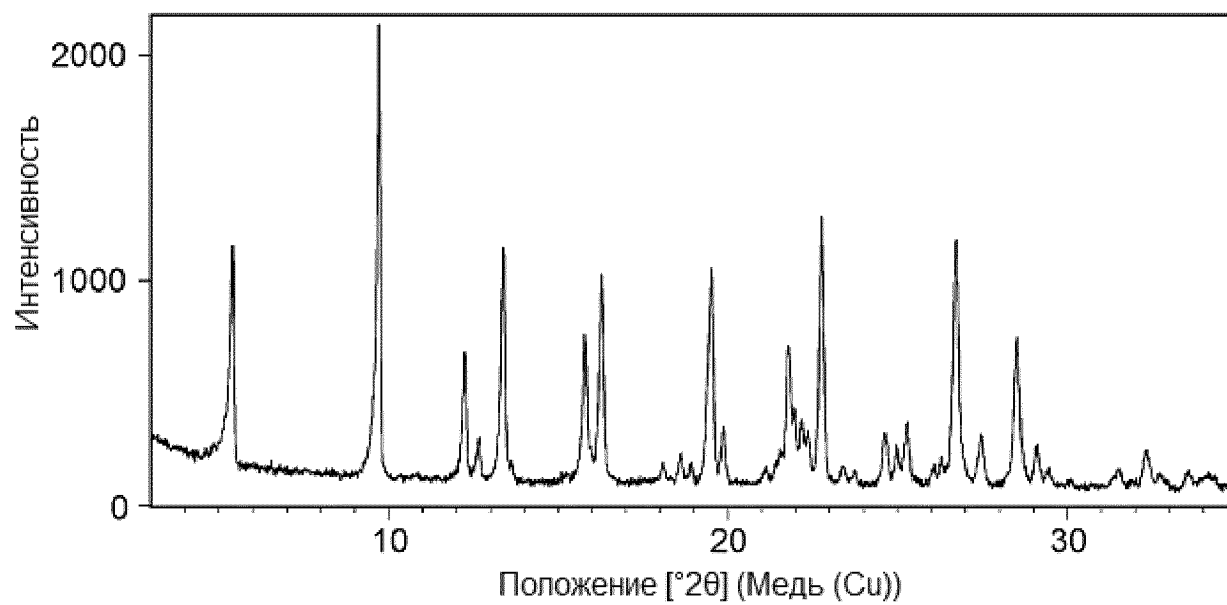
Фиг 3



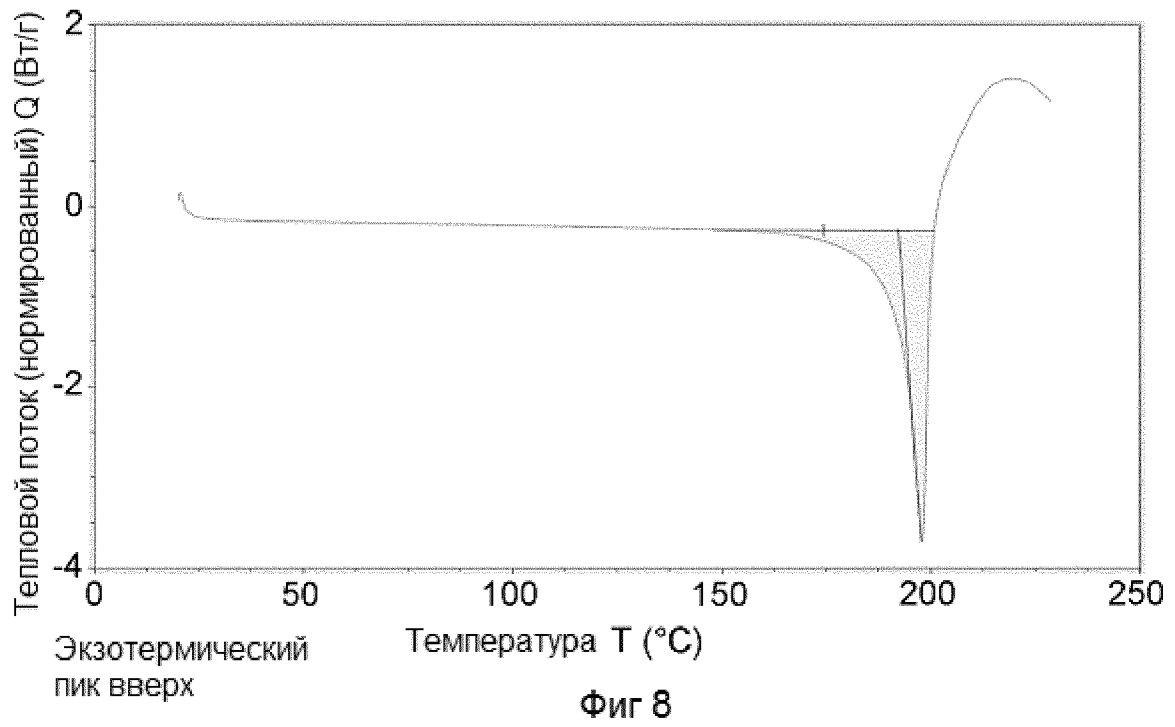
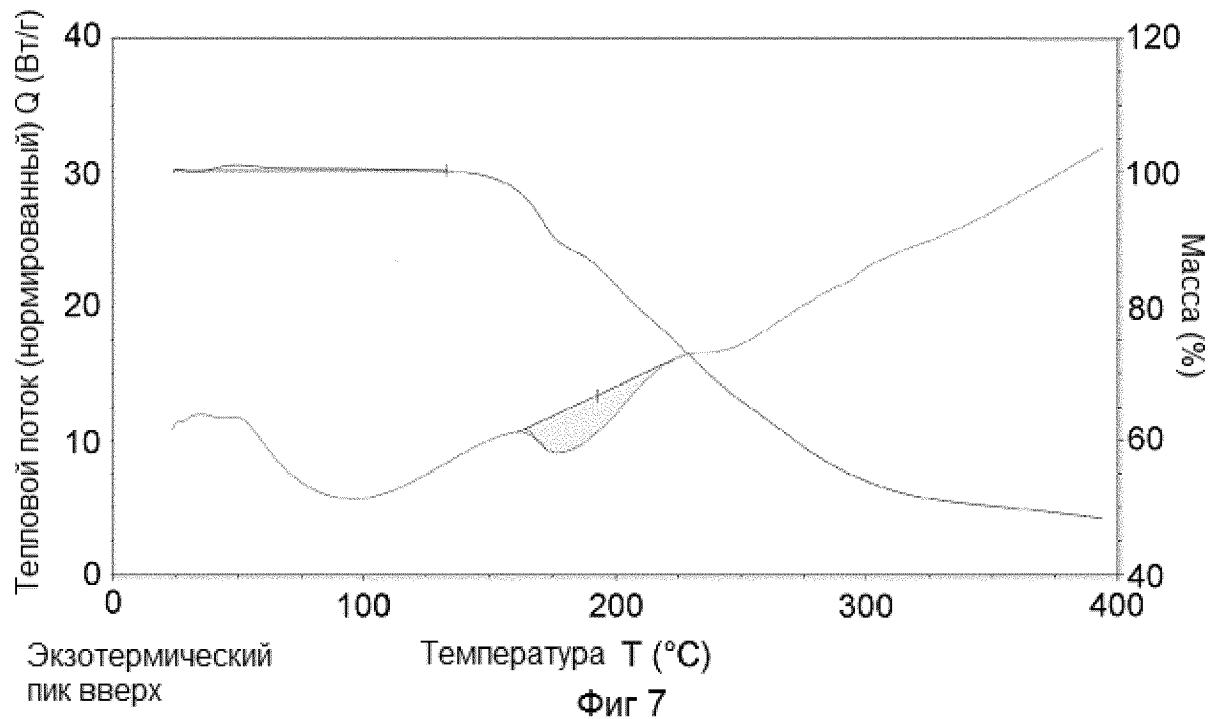
Фиг 4

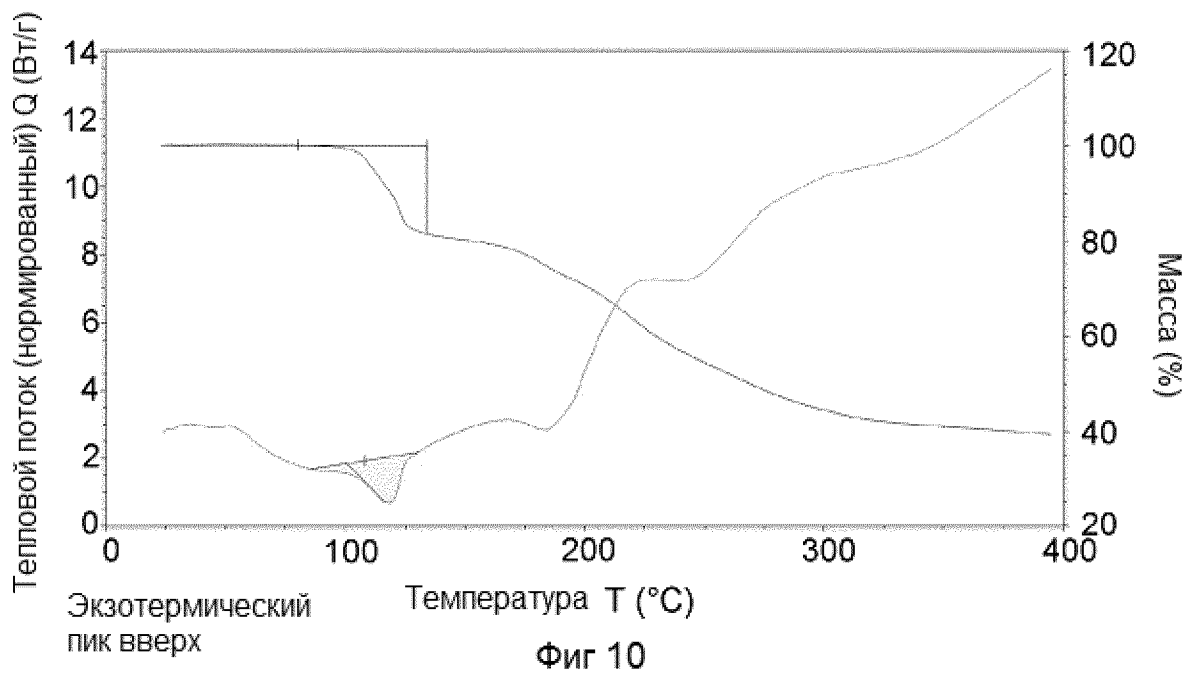
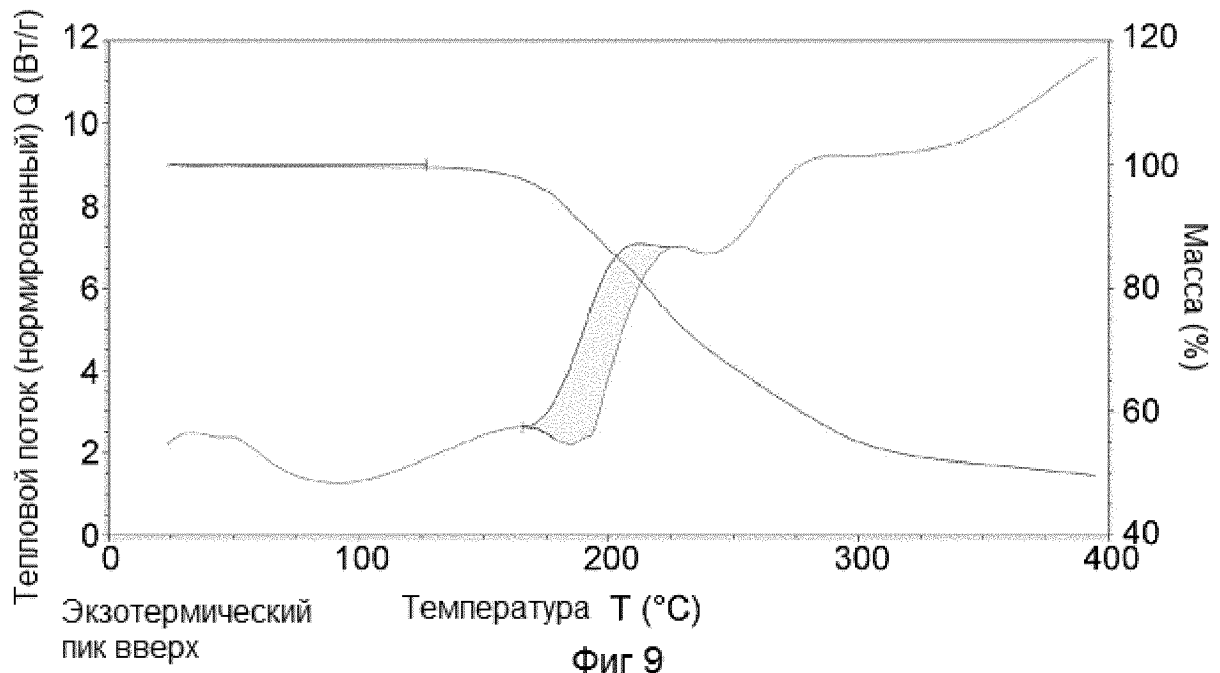


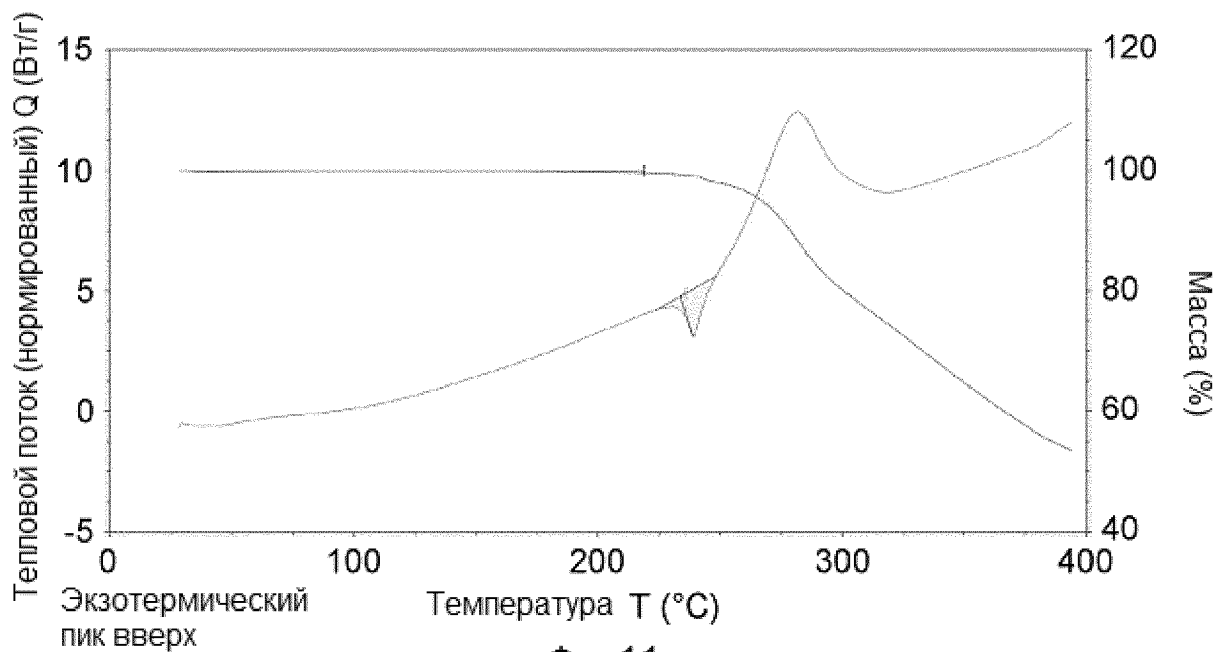
Фиг 5



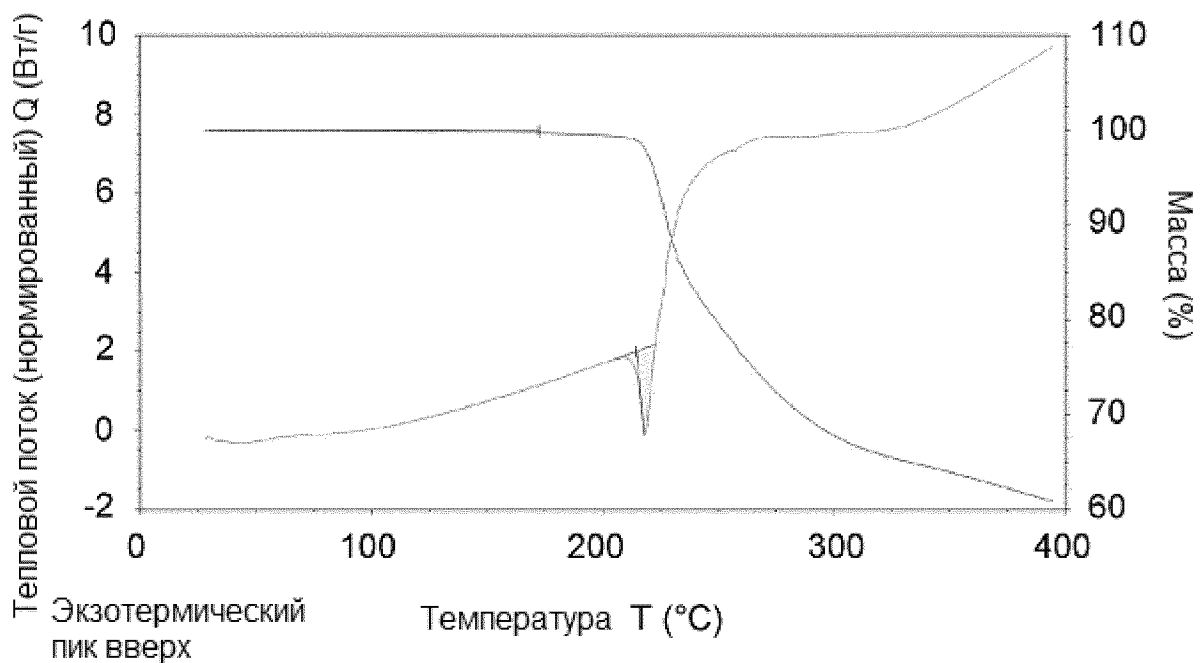
Фиг 6



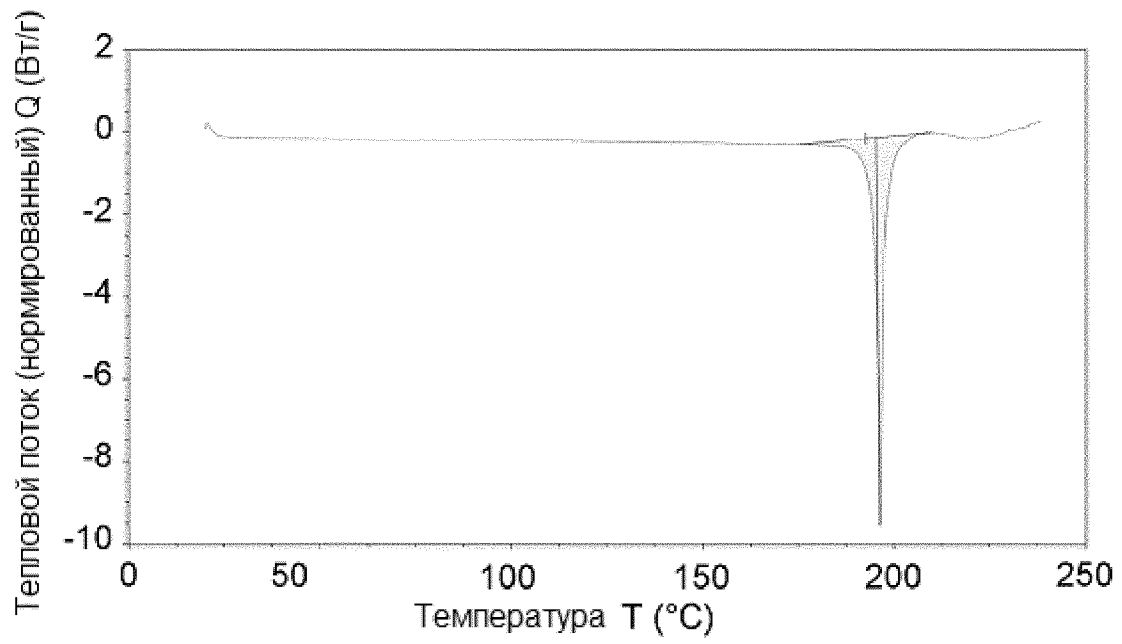




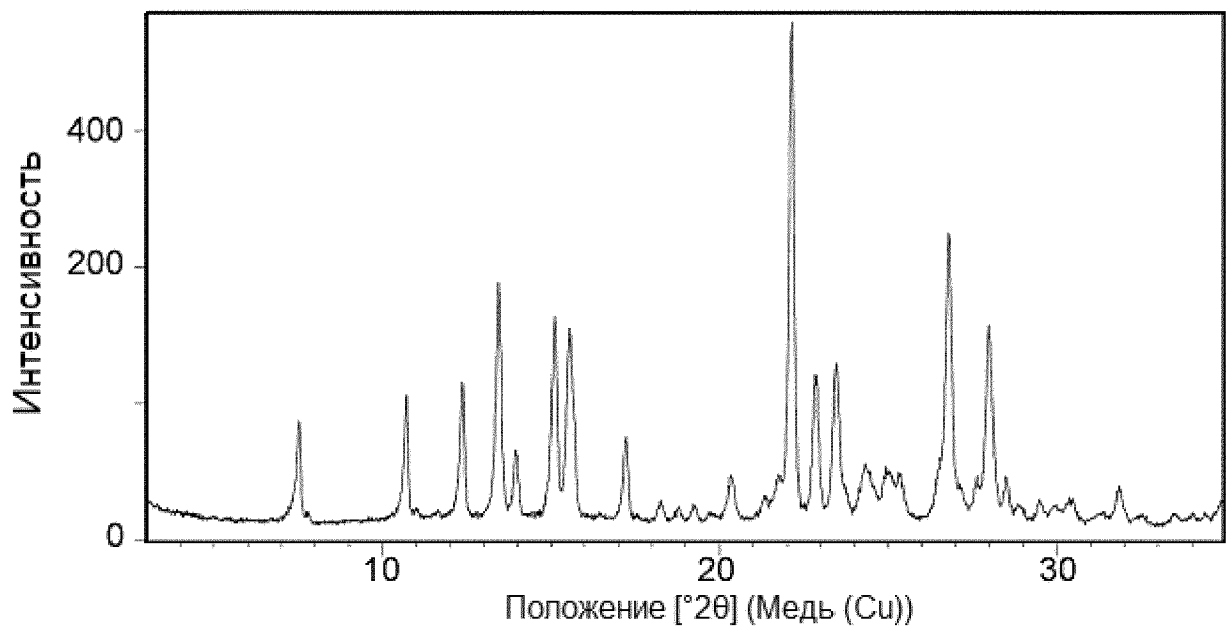
Фиг 11



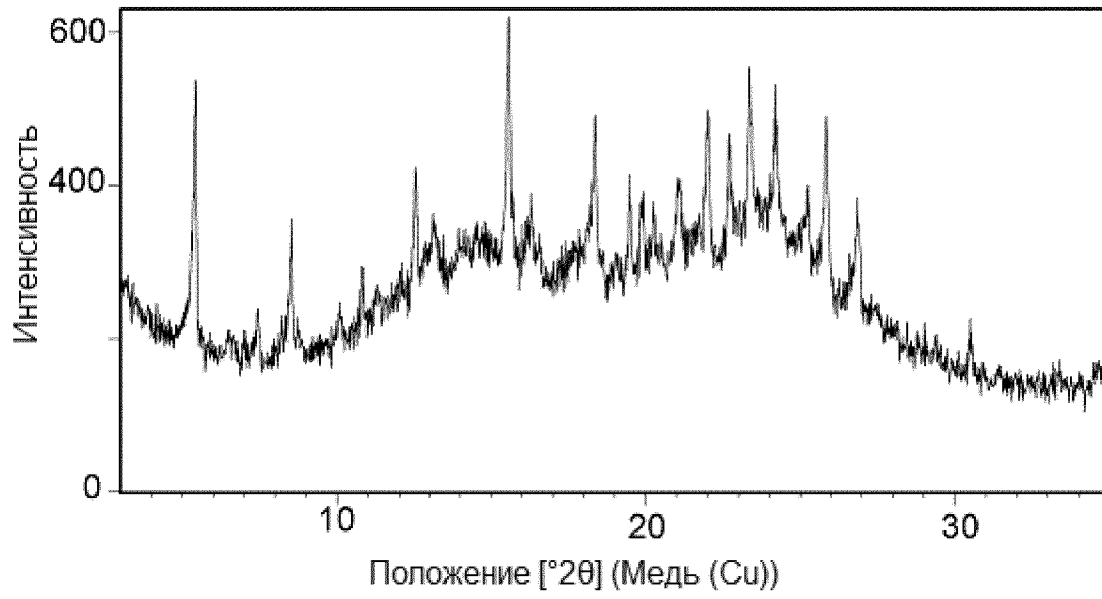
Фиг 12



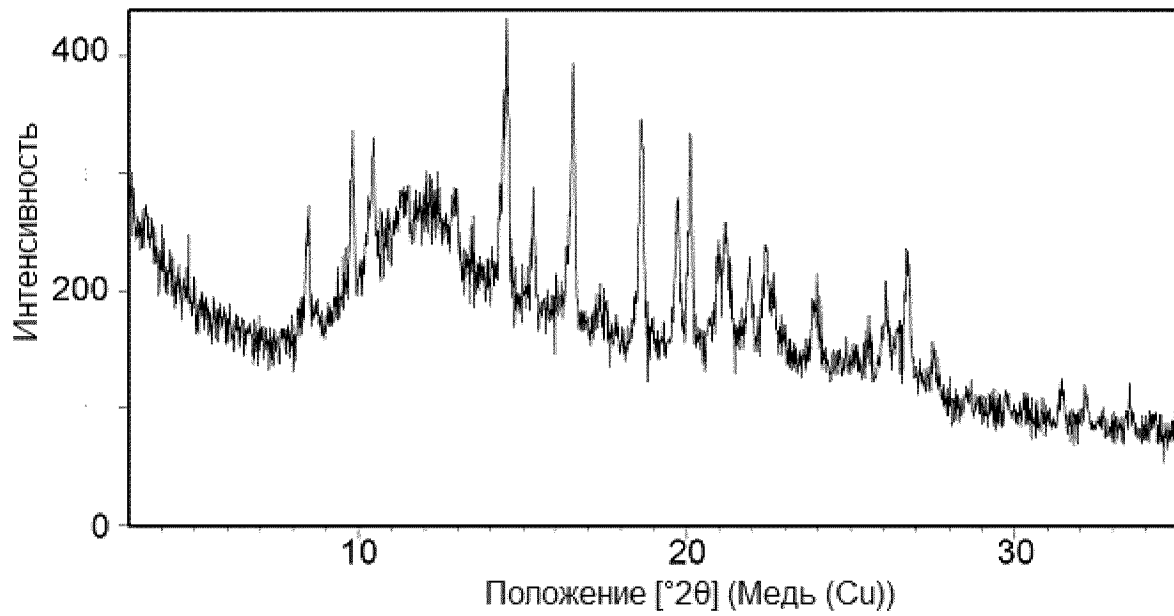
Фиг 13



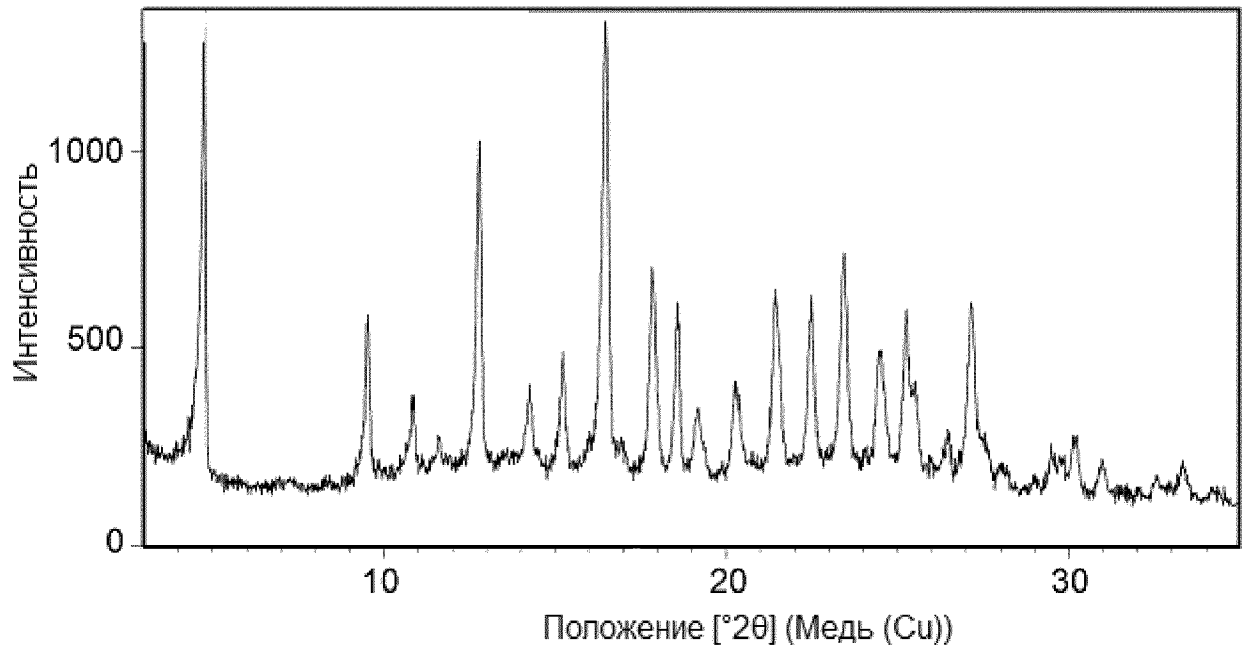
Фиг 14



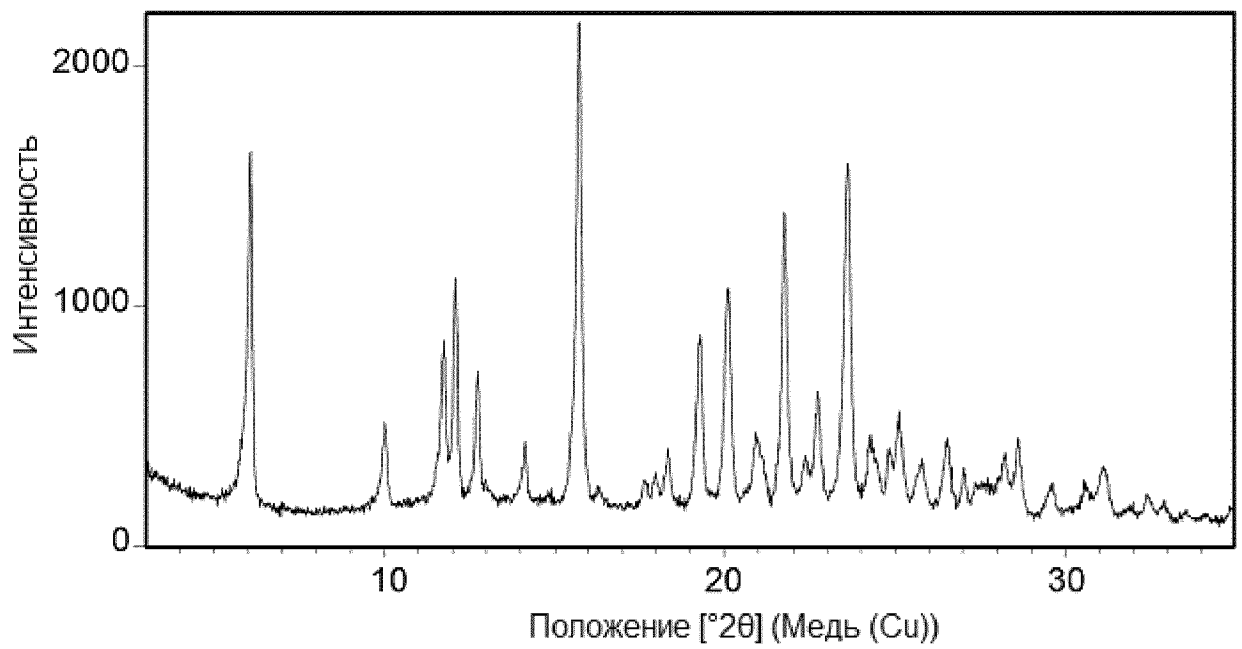
Фиг 15



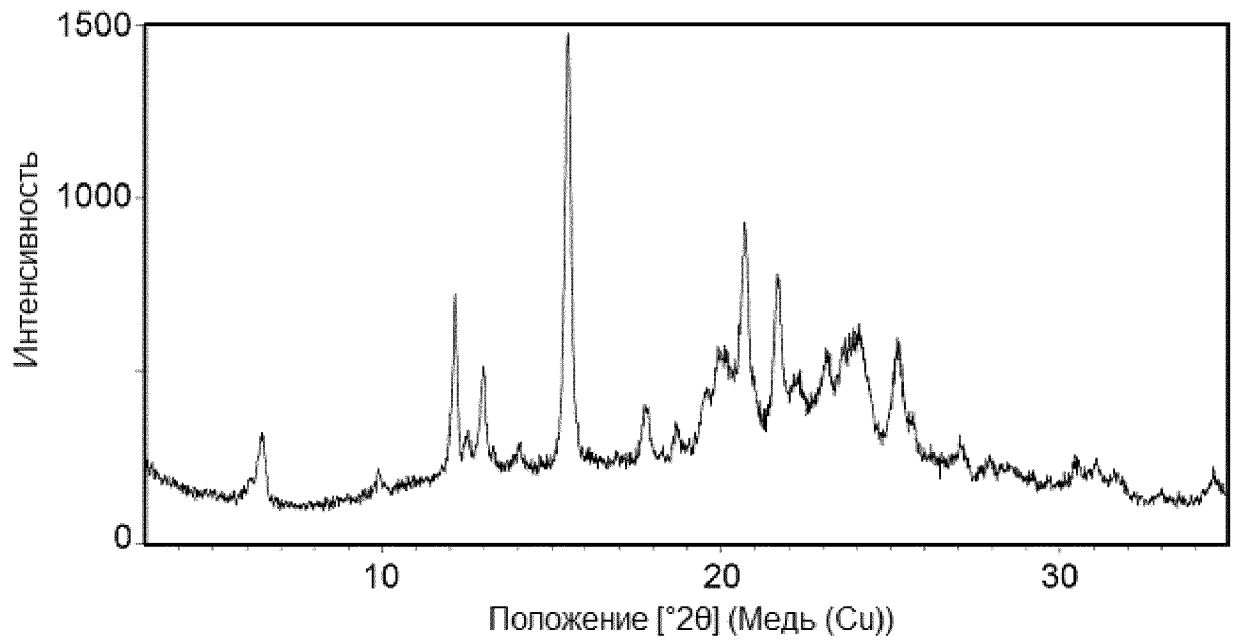
Фиг 16



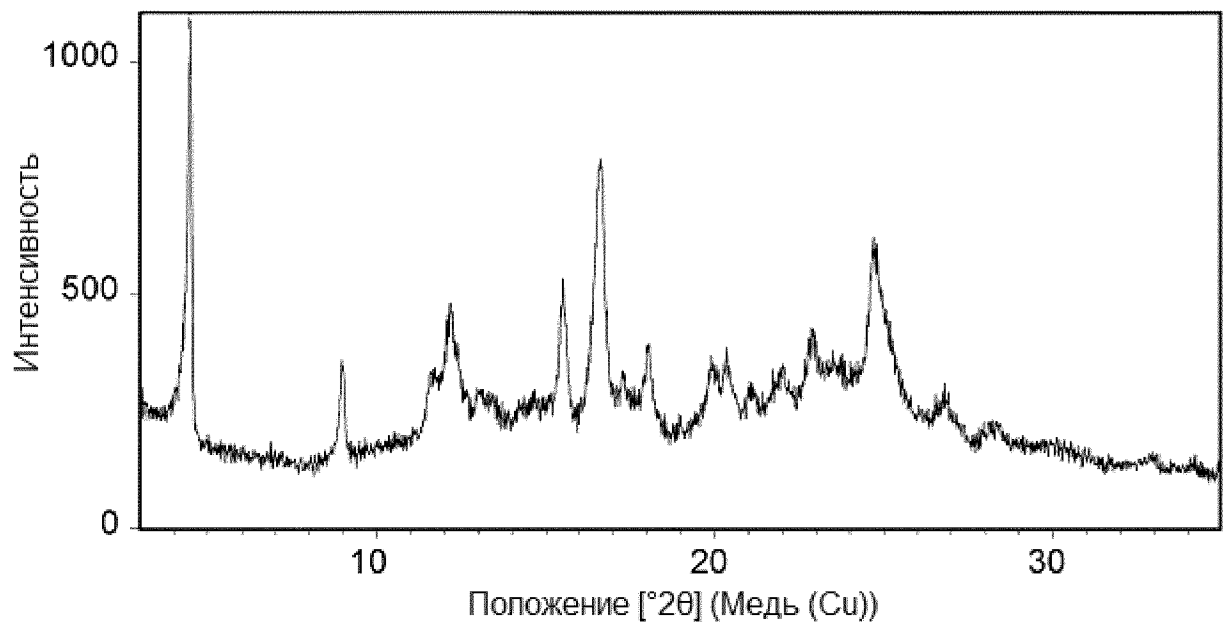
Фиг 17



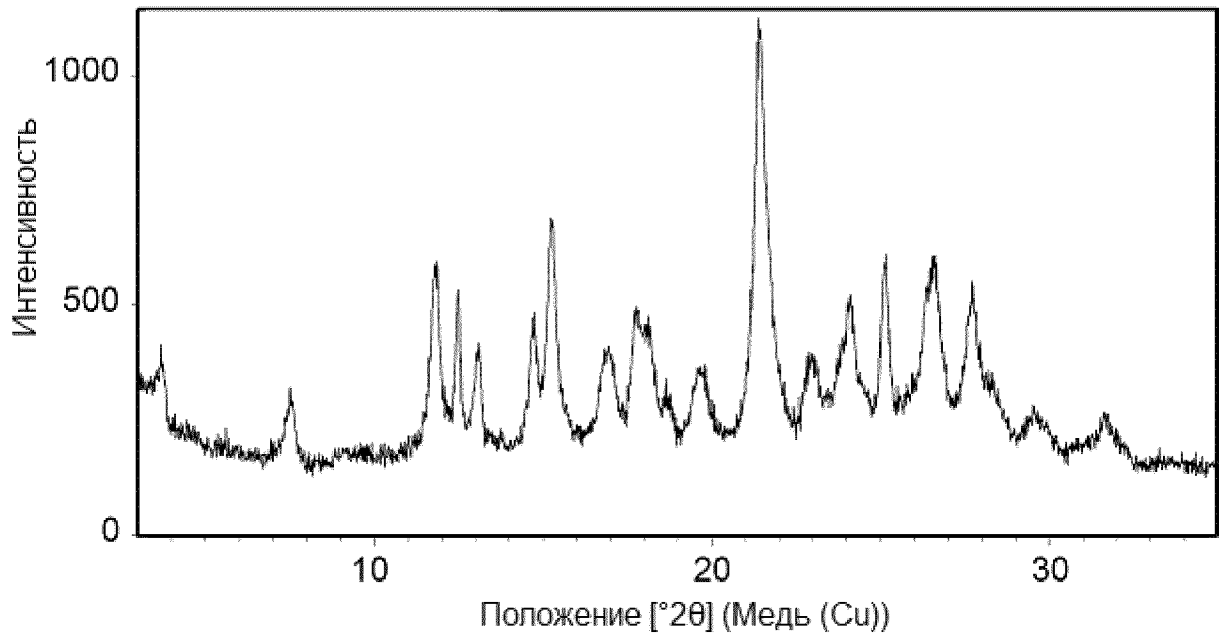
Фиг 18



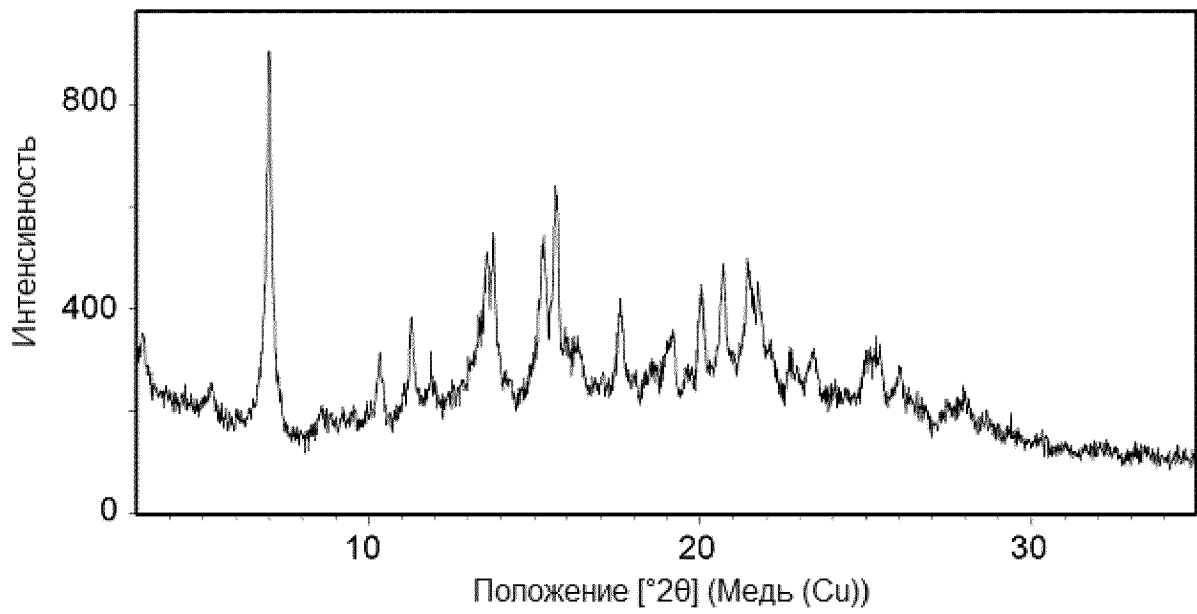
Фиг 19



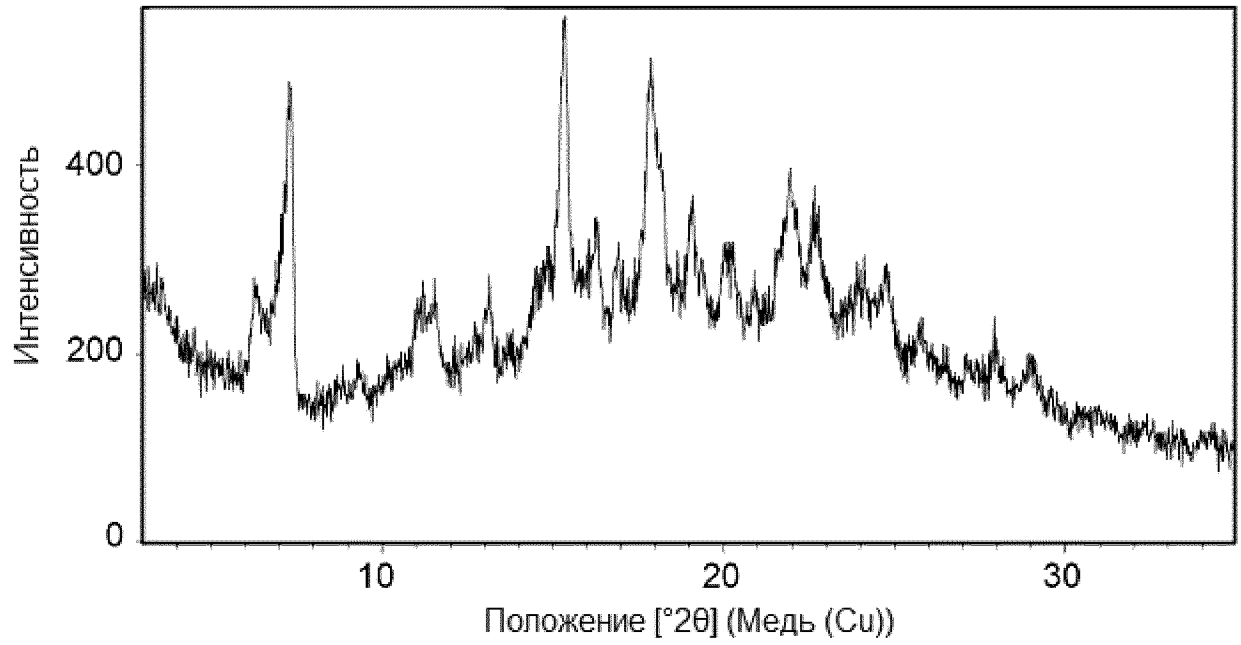
Фиг 20



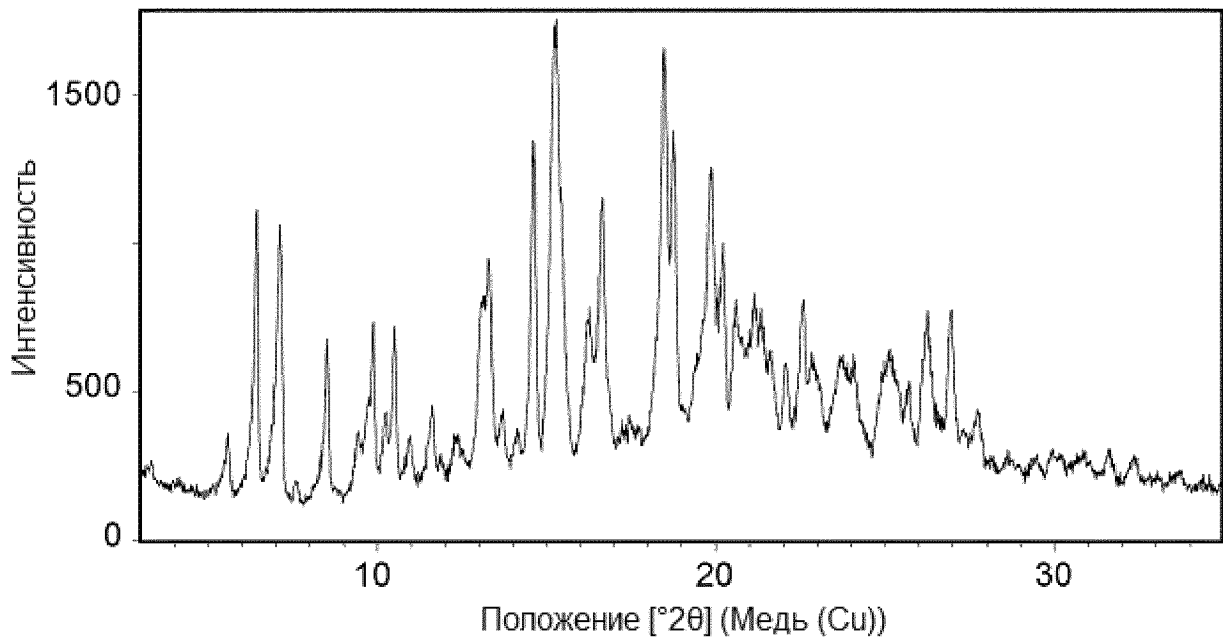
Фиг 21



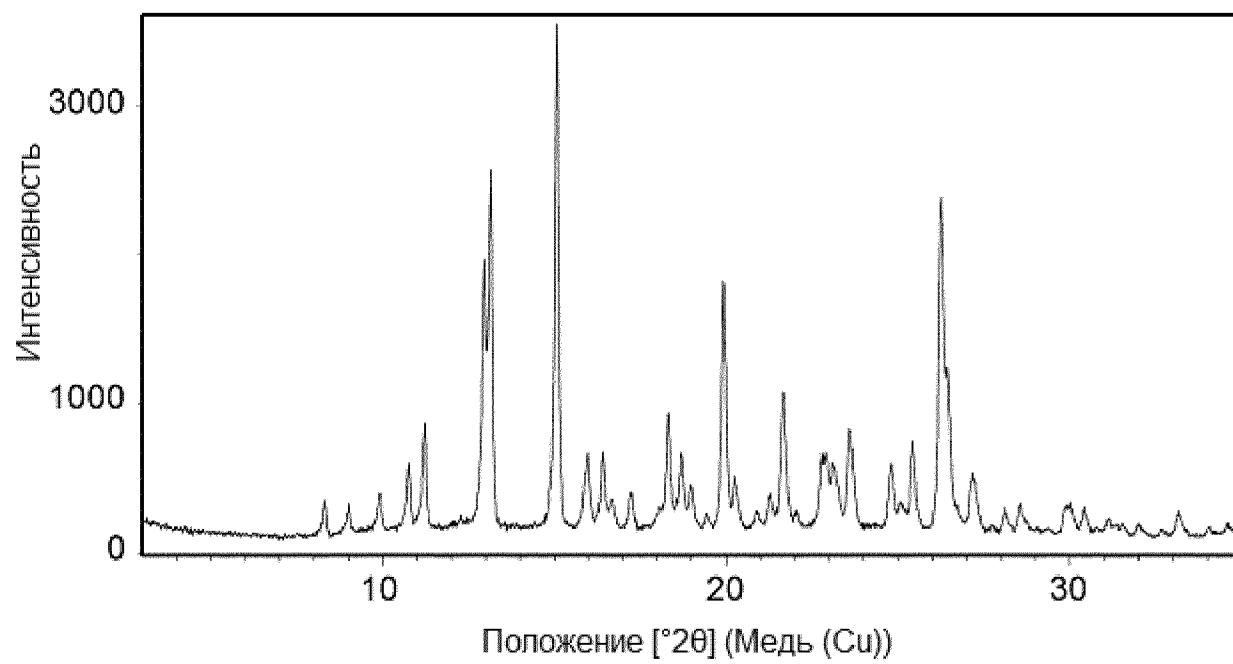
Фиг 22



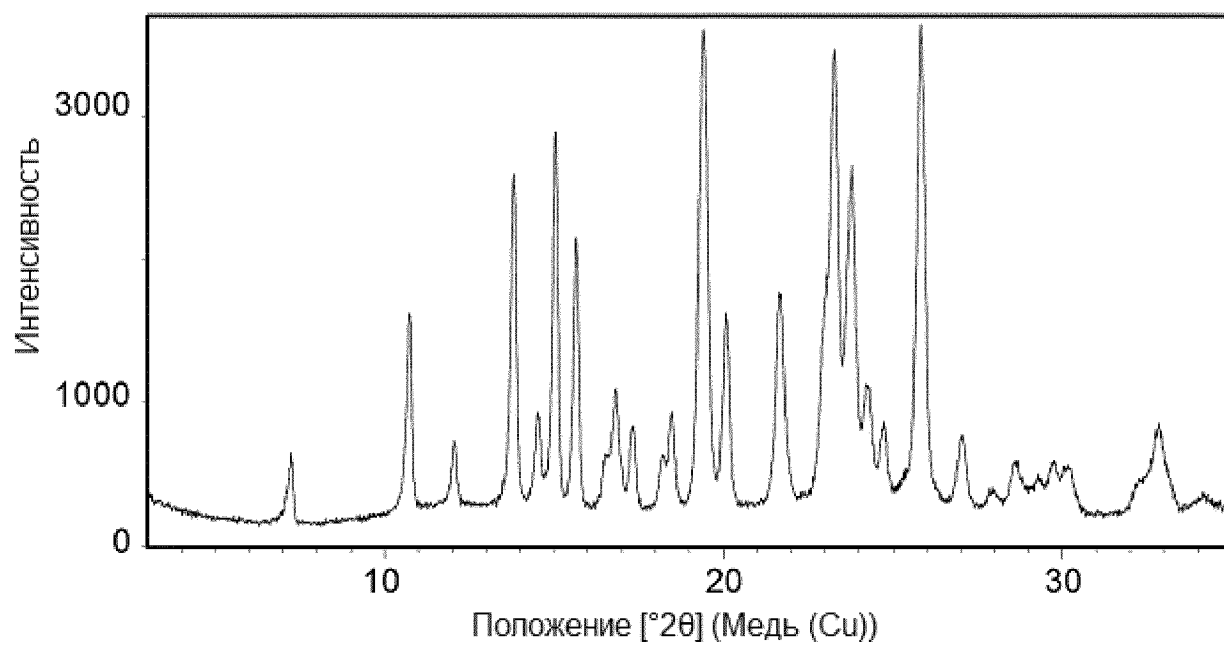
Фиг 23



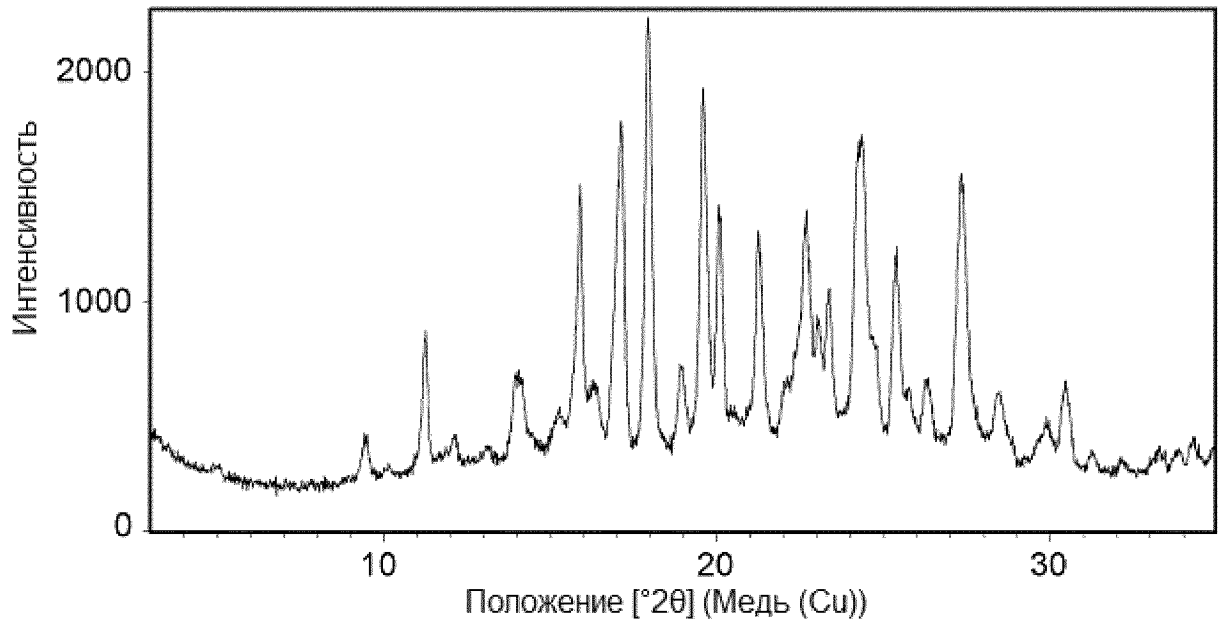
Фиг 24



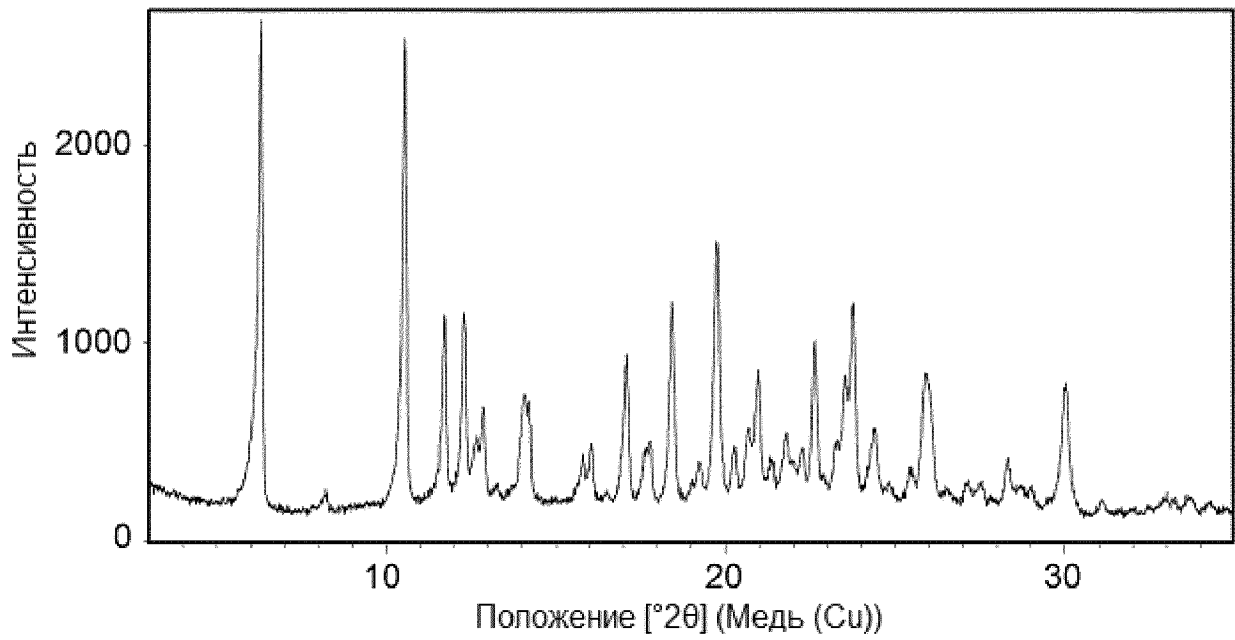
Фиг 25



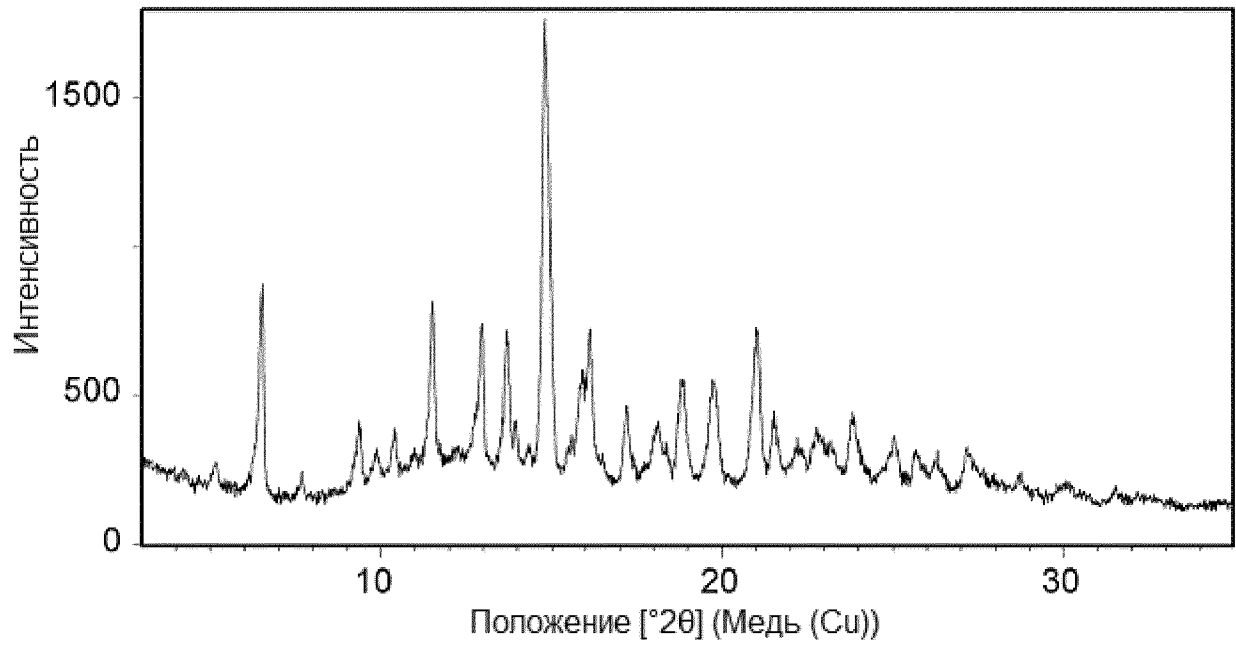
Фиг 26



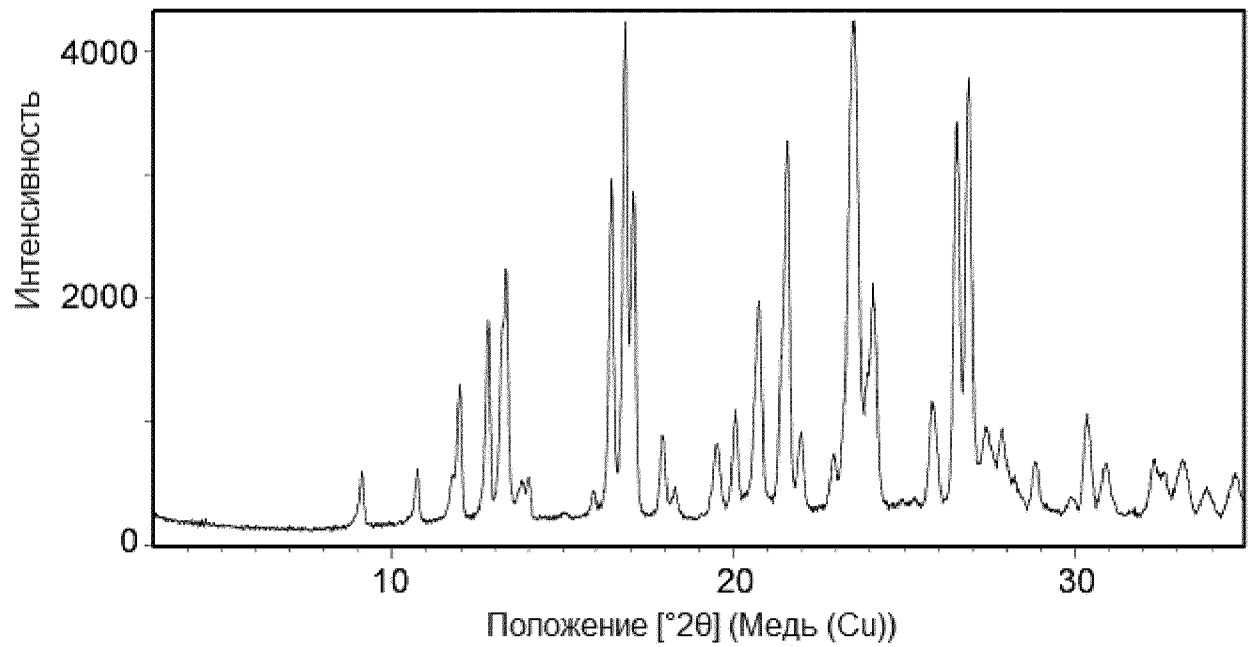
Фиг 27



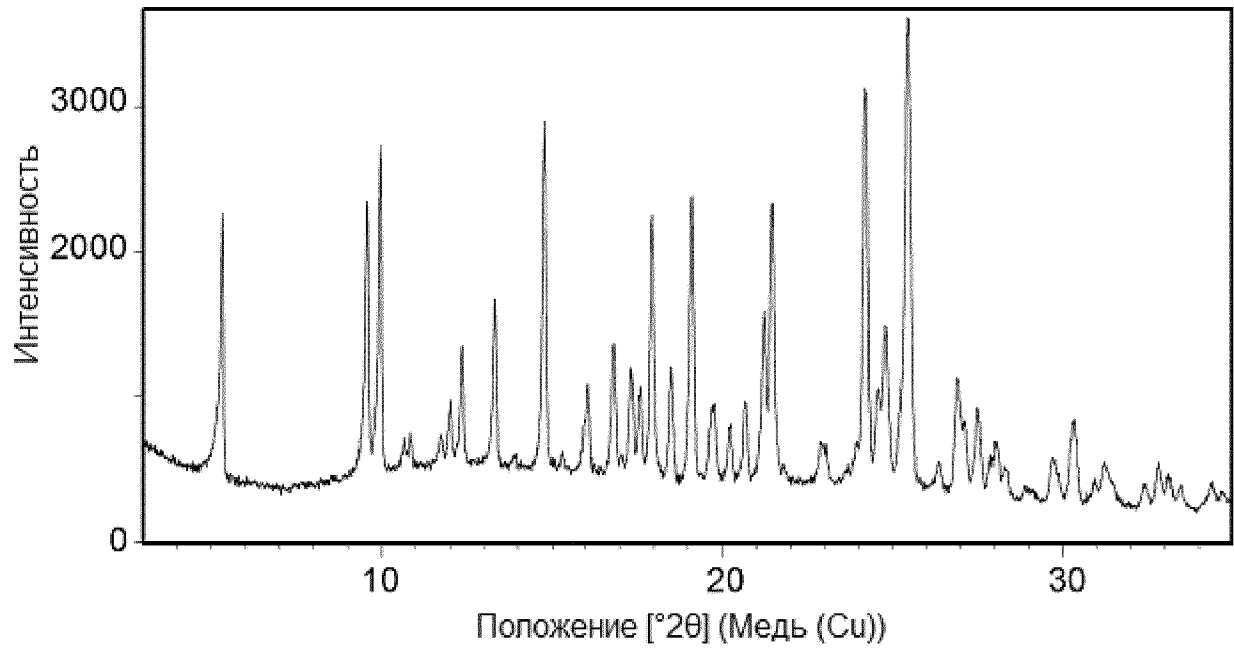
Фиг 28



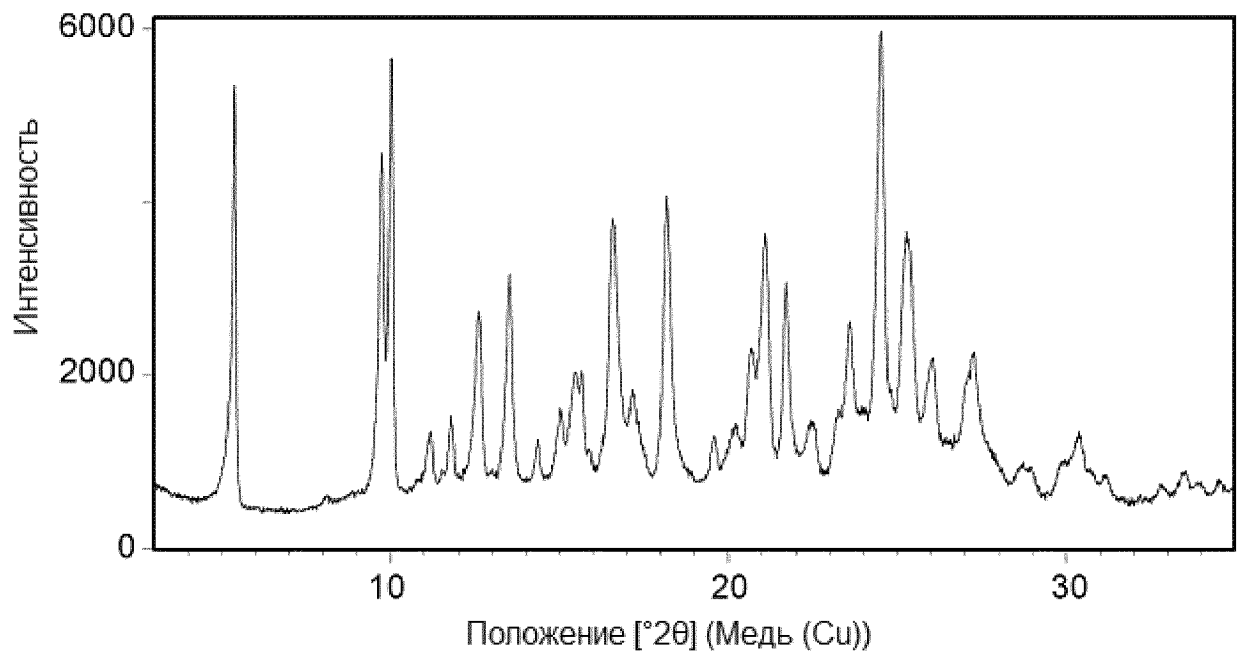
Фиг 29



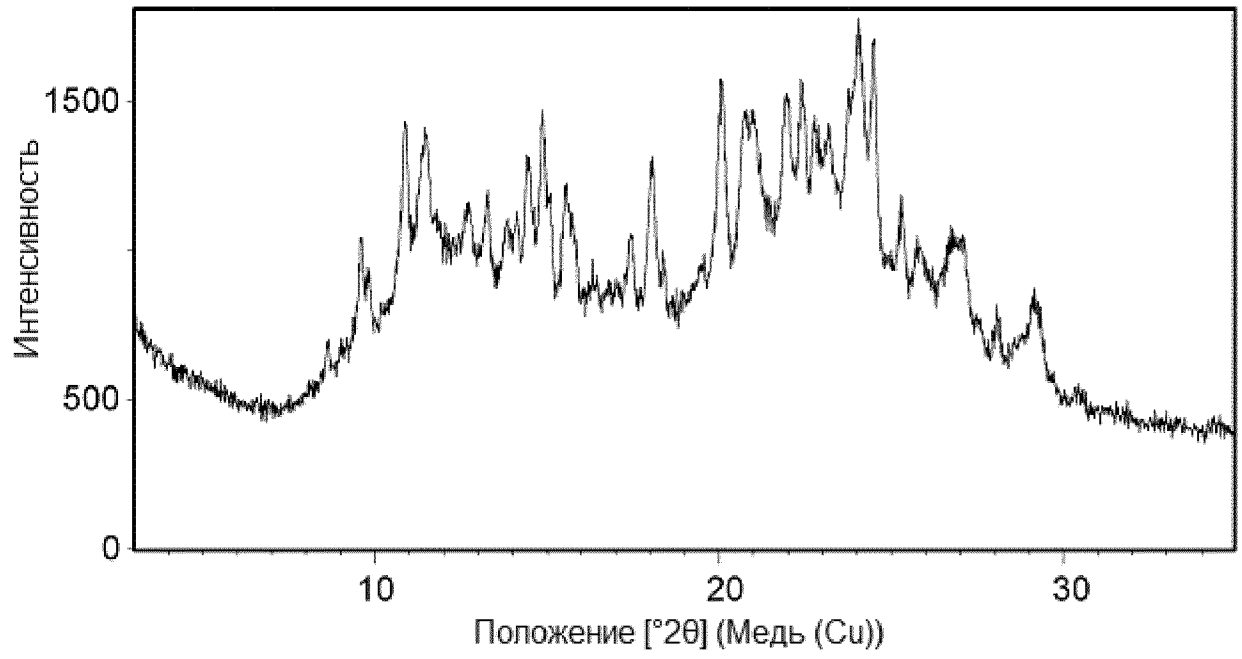
Фиг 30



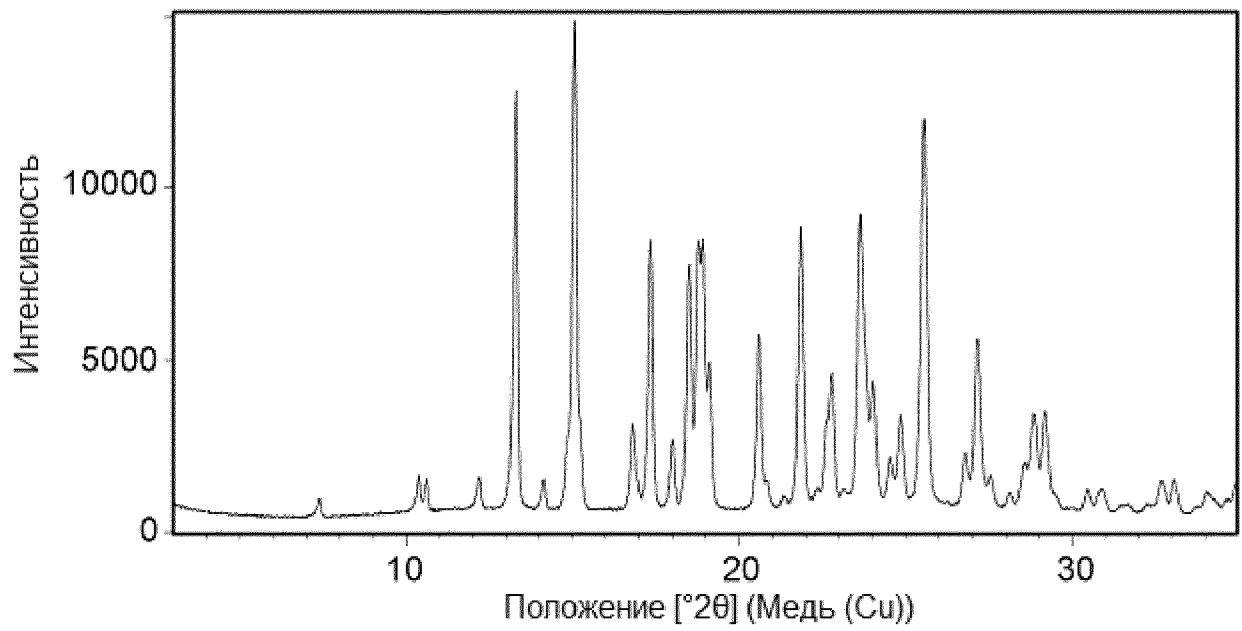
Фиг 31



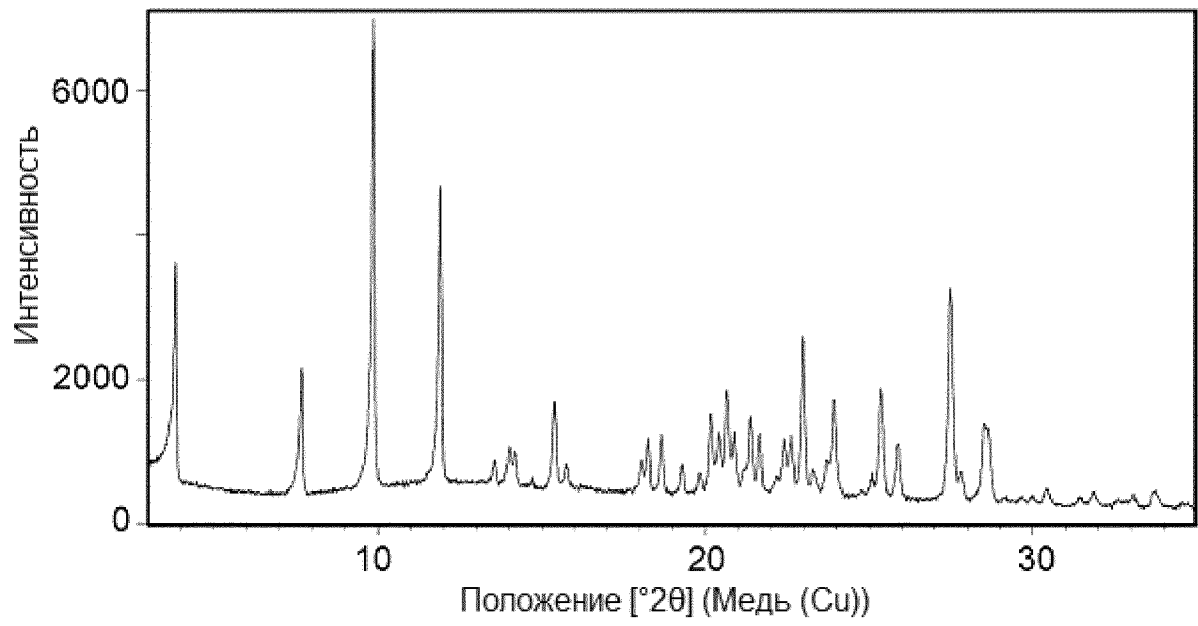
Фиг 32



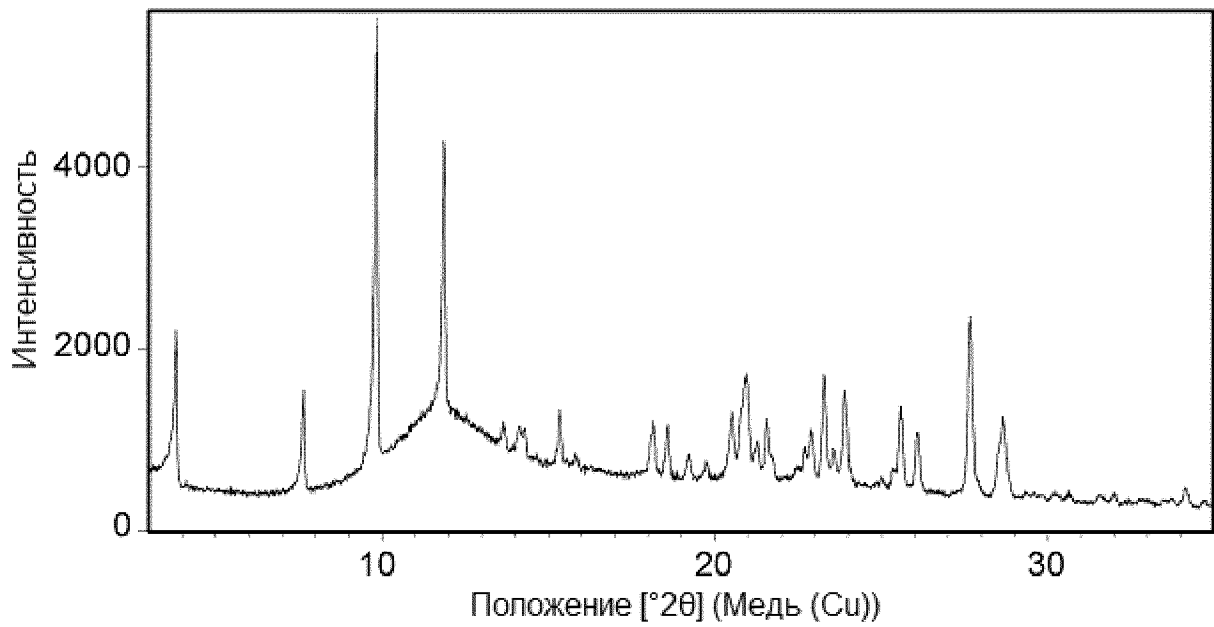
Фиг 33



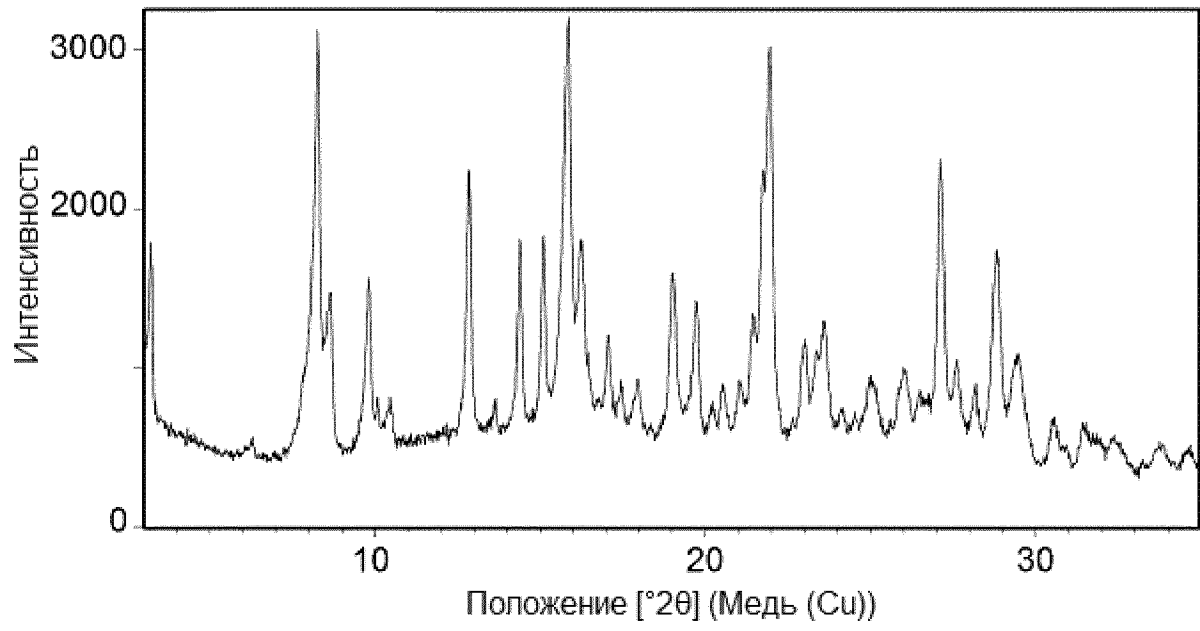
Фиг 34



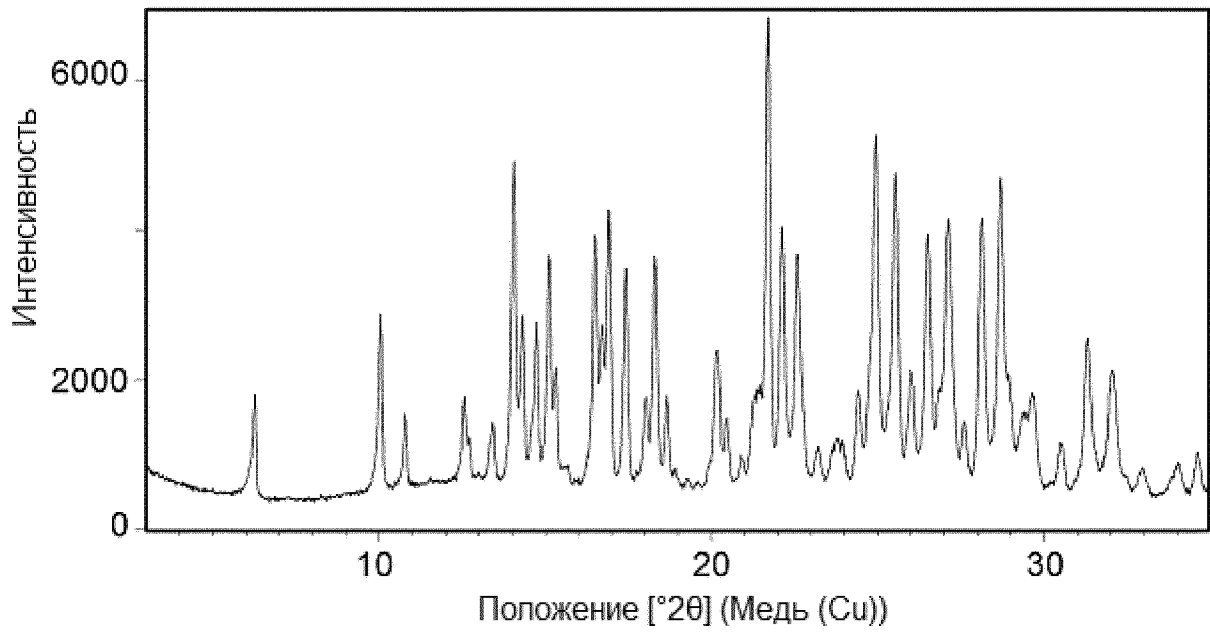
Фиг 35



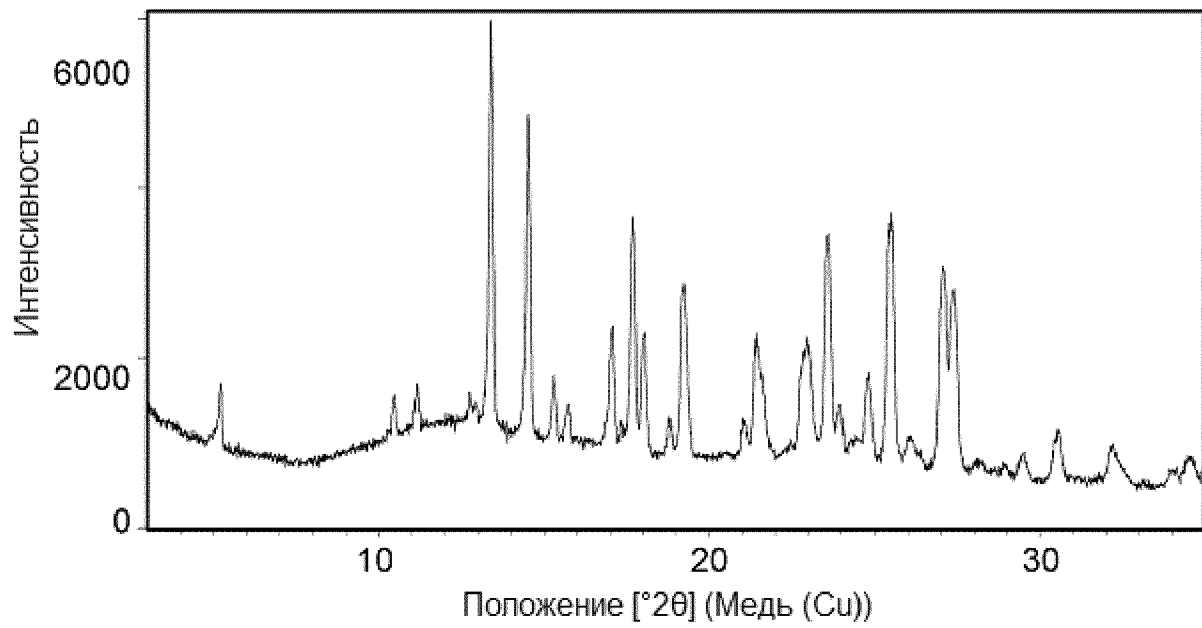
Фиг 36



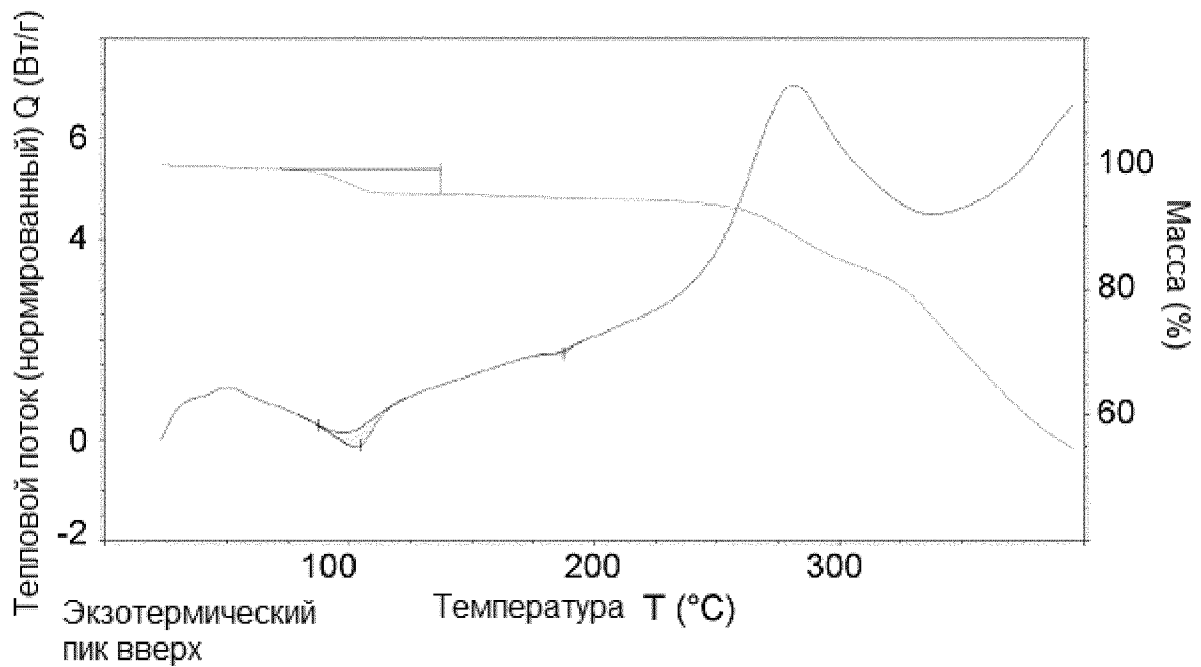
Фиг 37



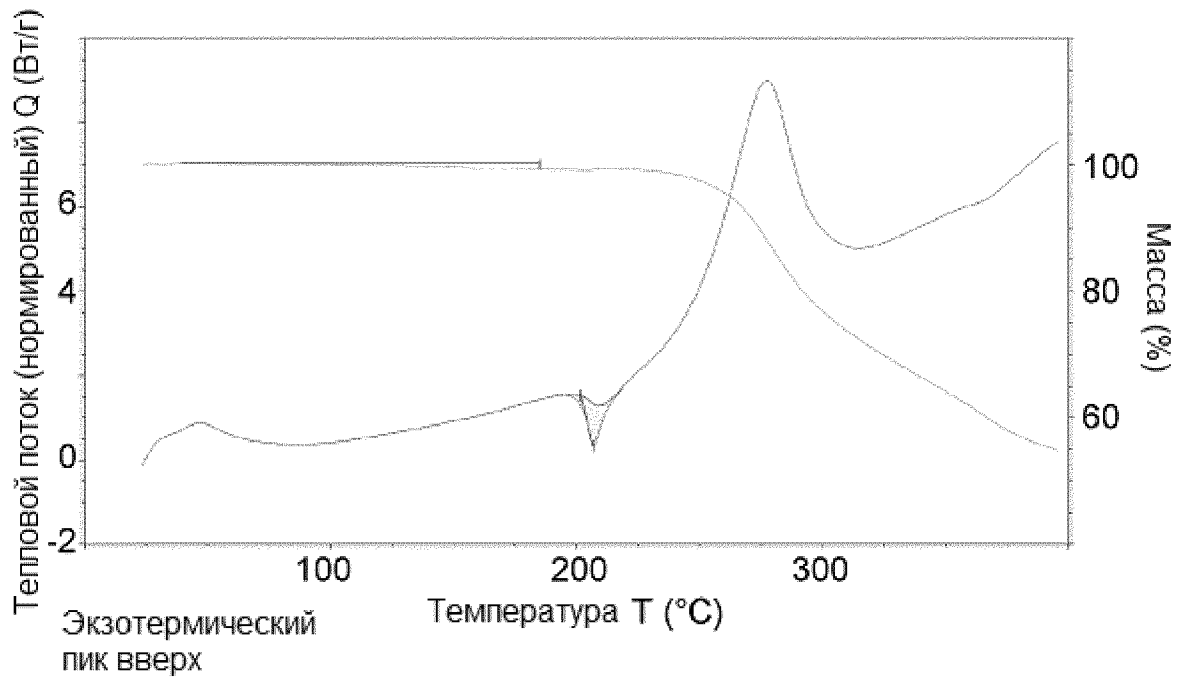
Фиг 38



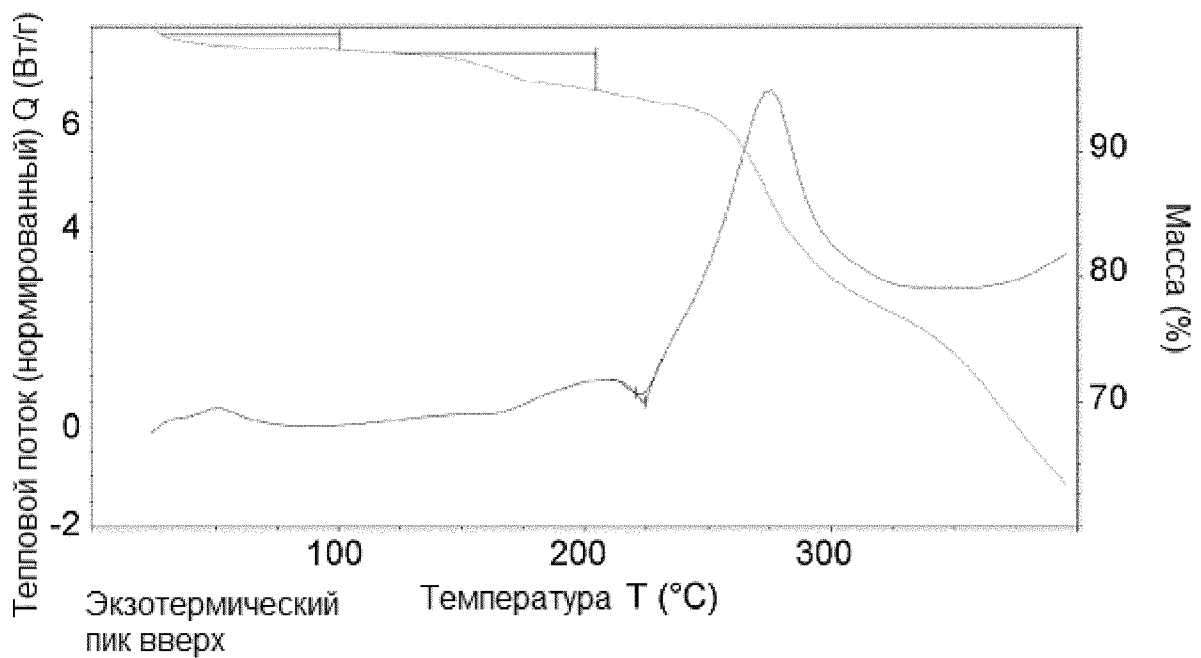
Фиг 39



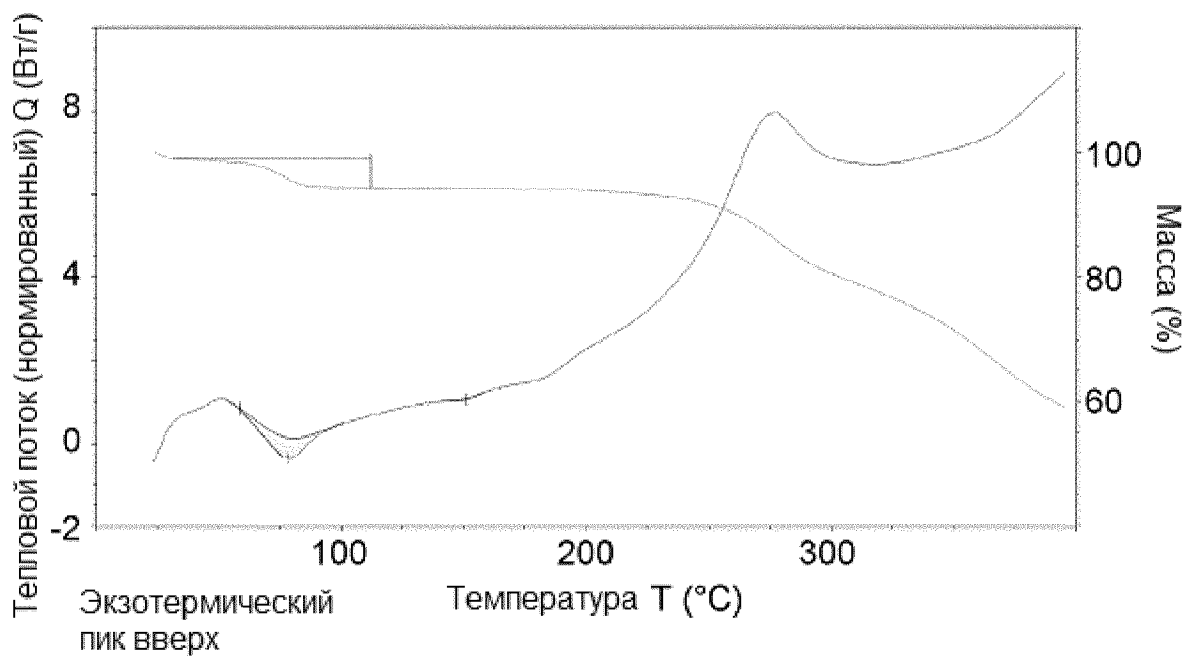
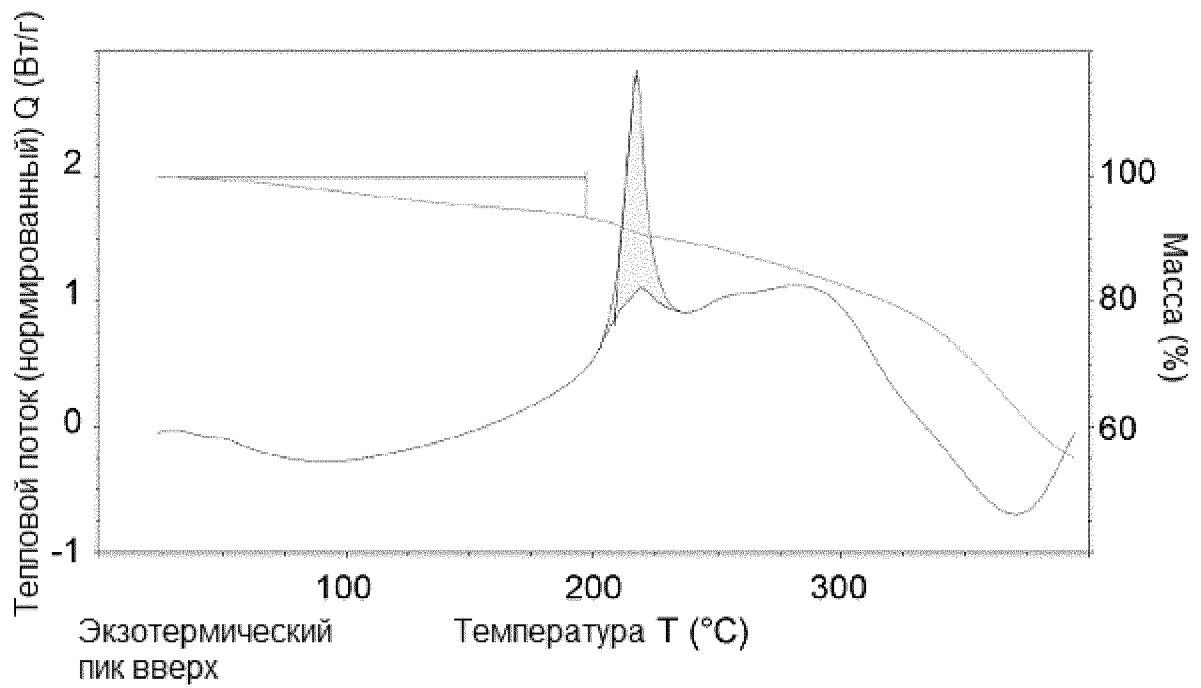
Фиг 40

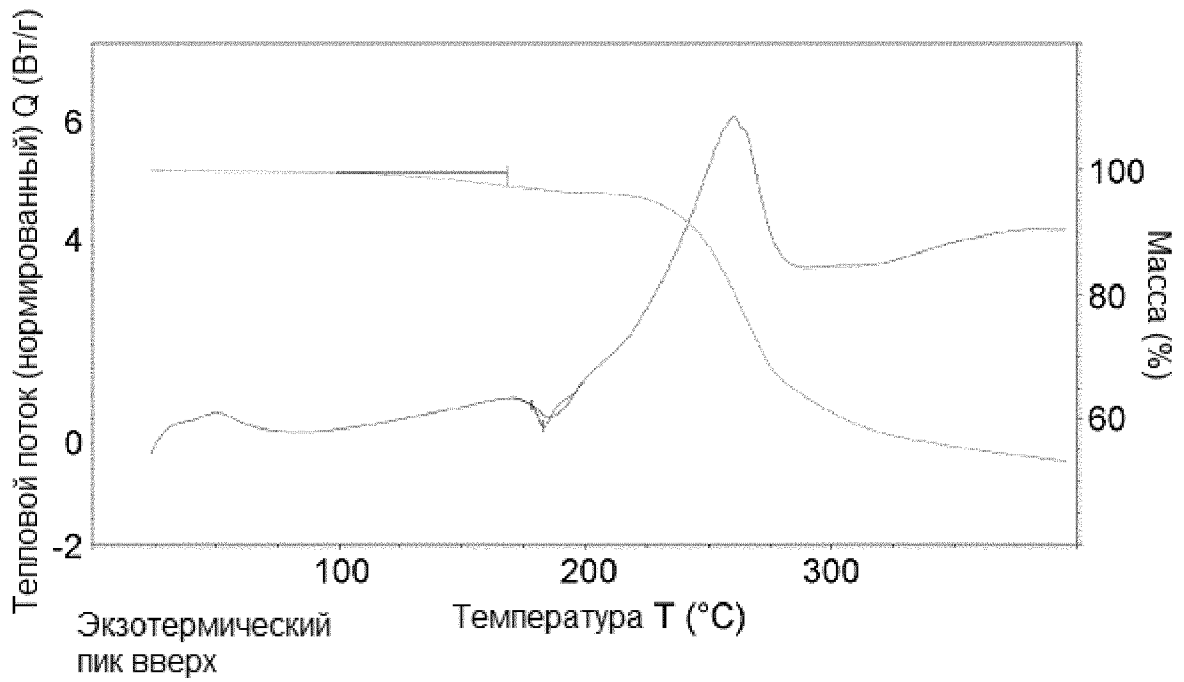


Фиг 41

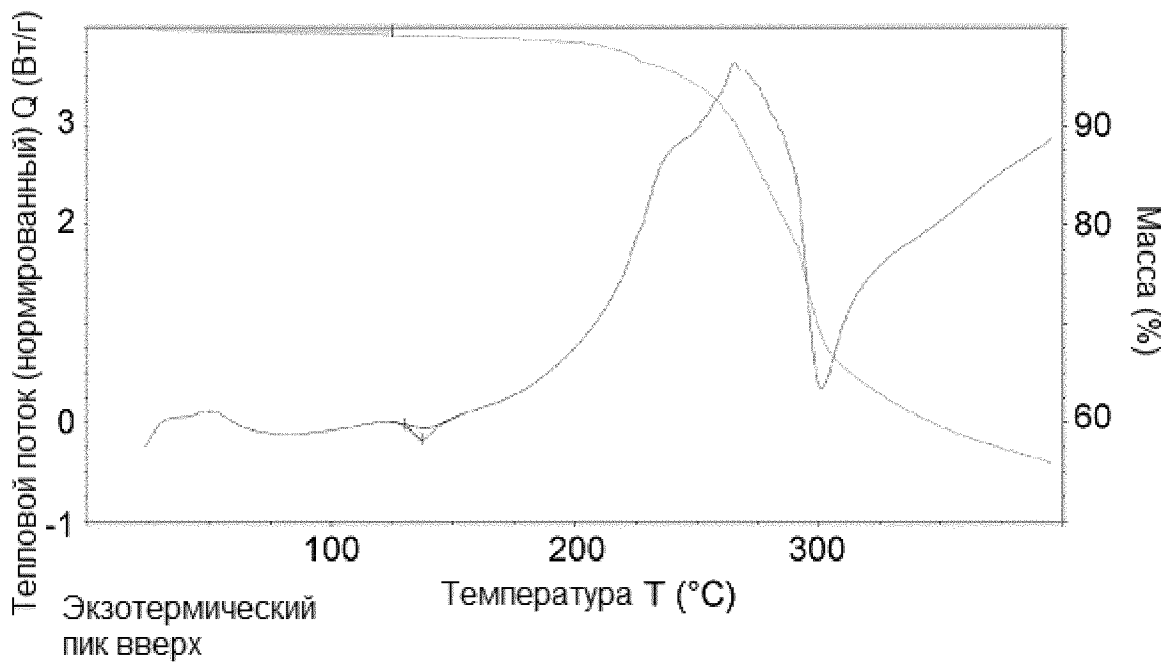


Фиг 42

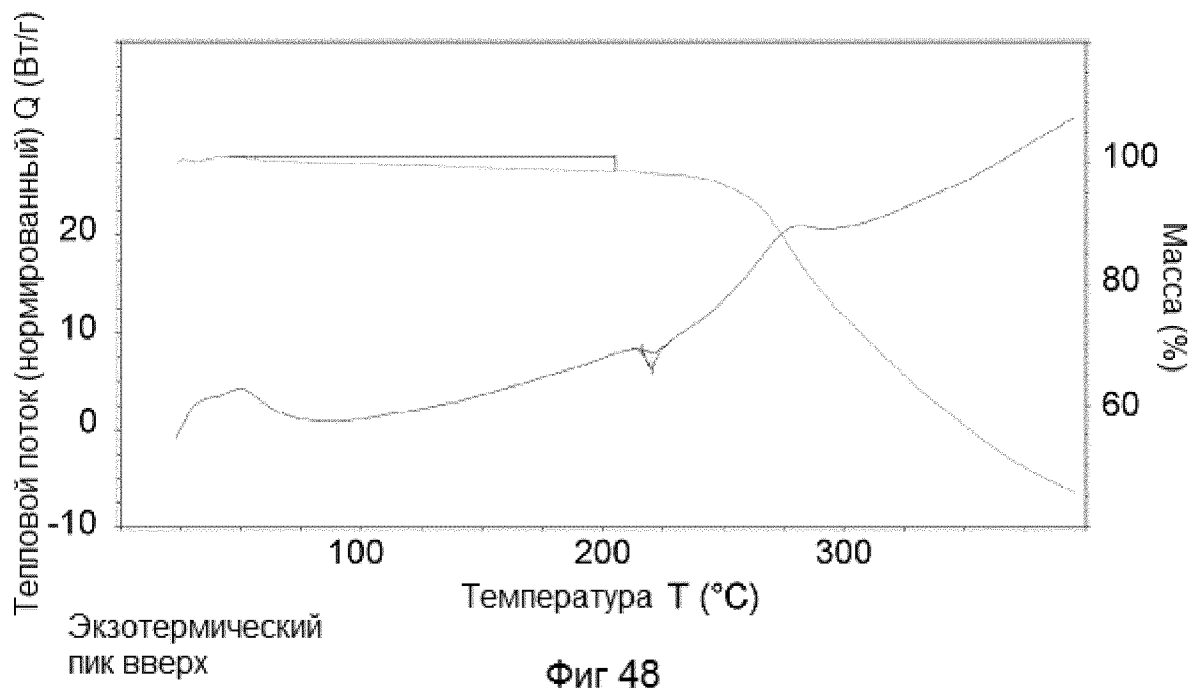
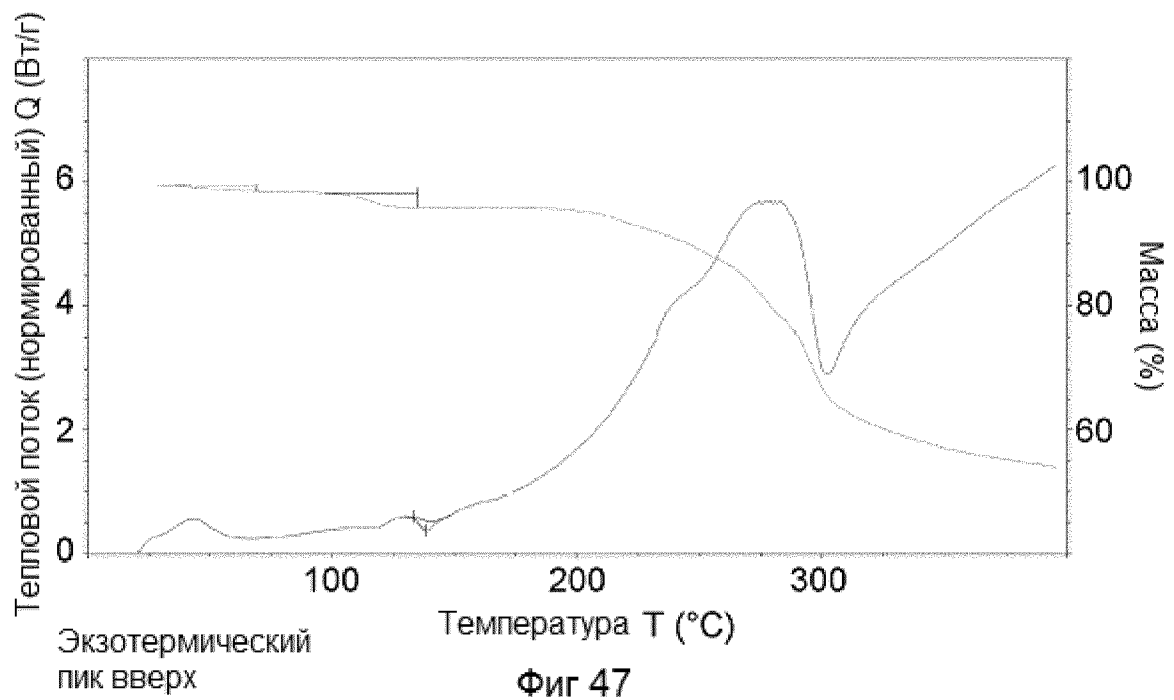


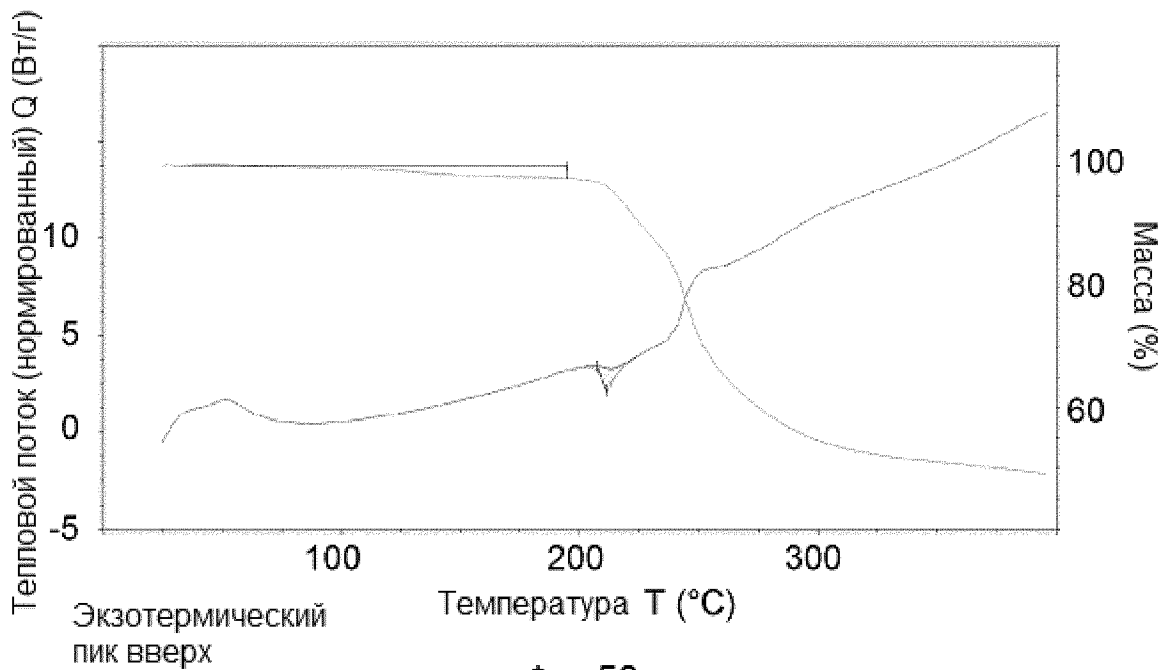
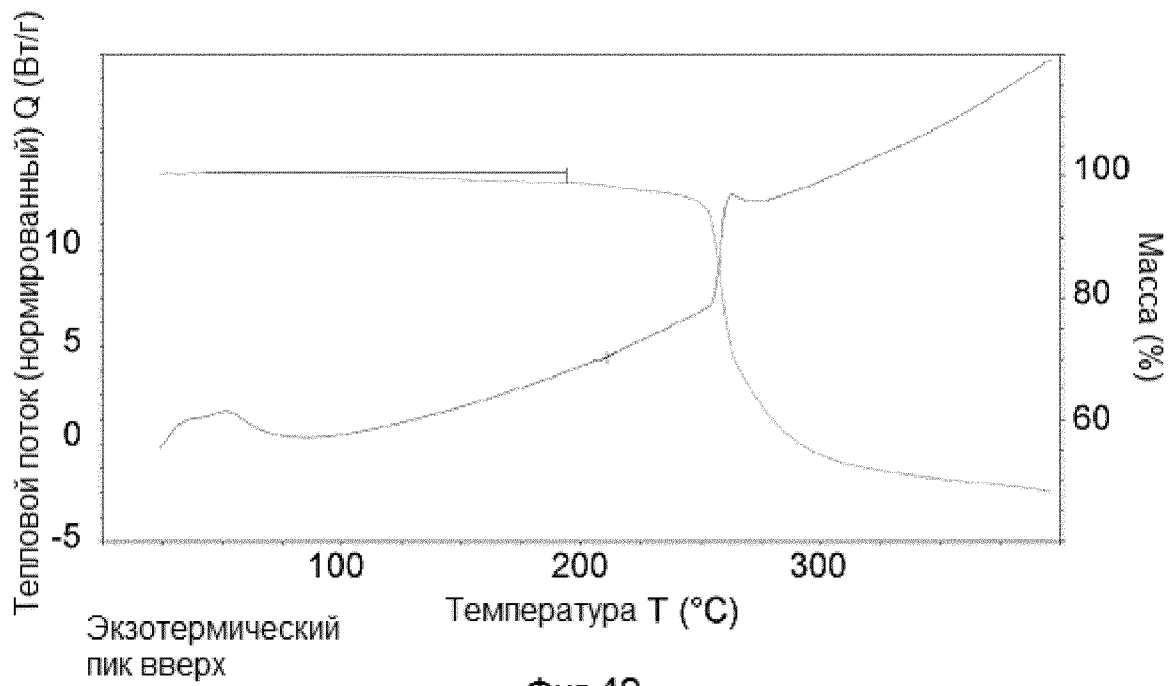


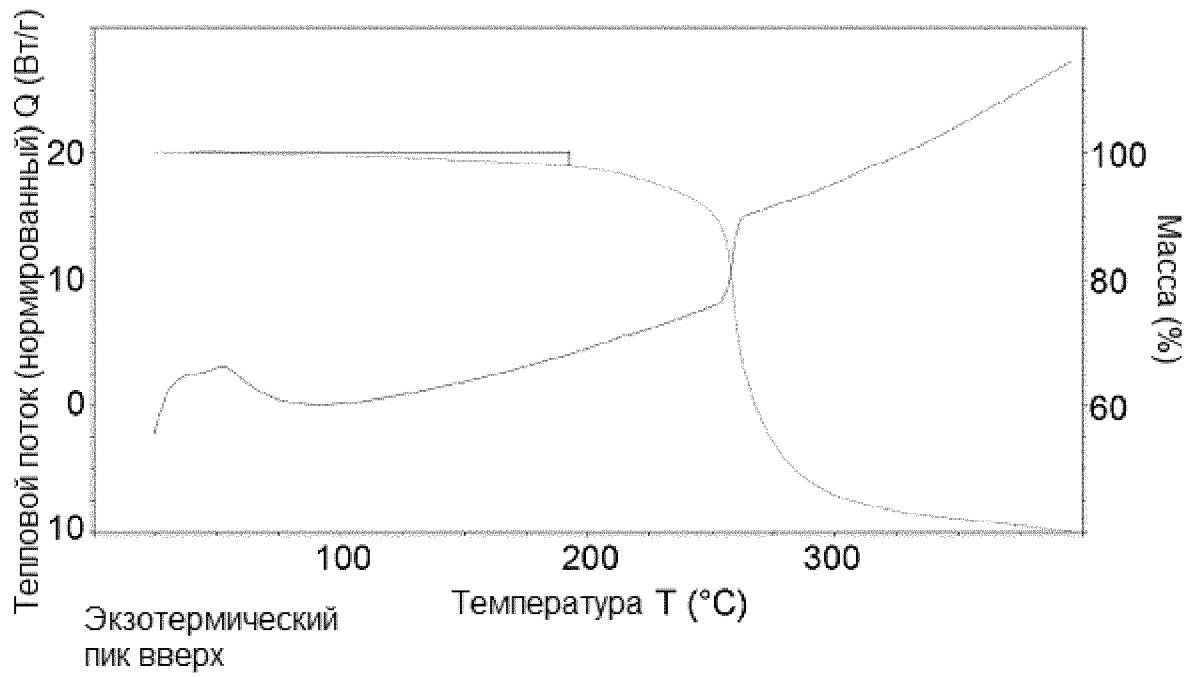
Фиг 45



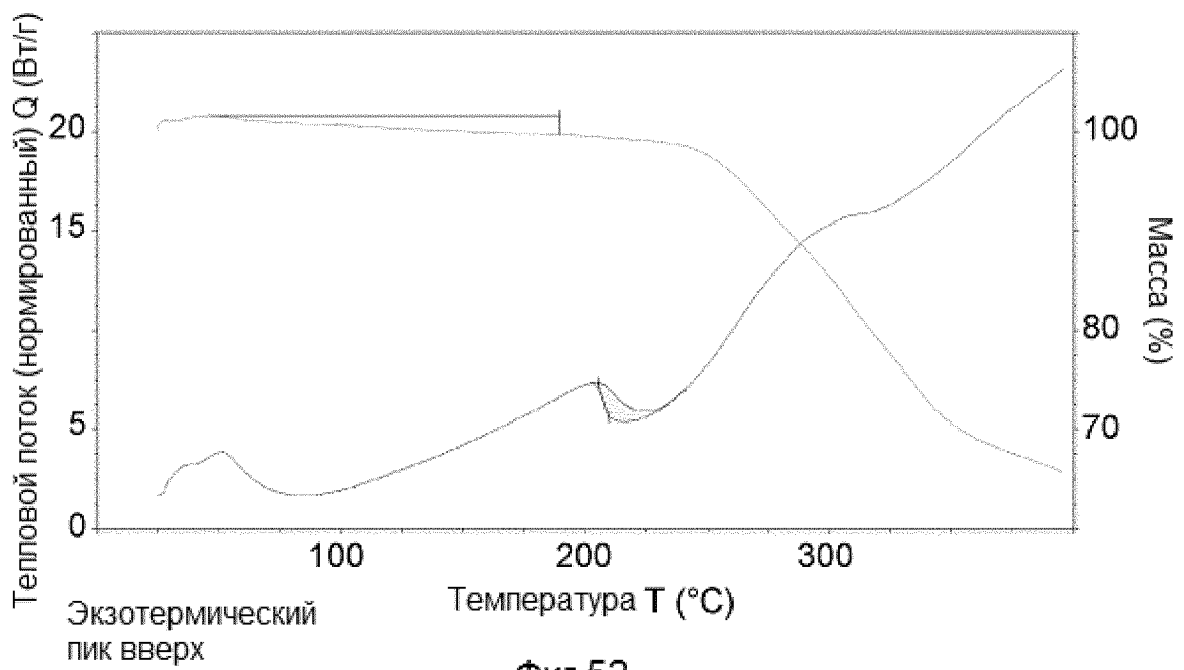
Фиг 46



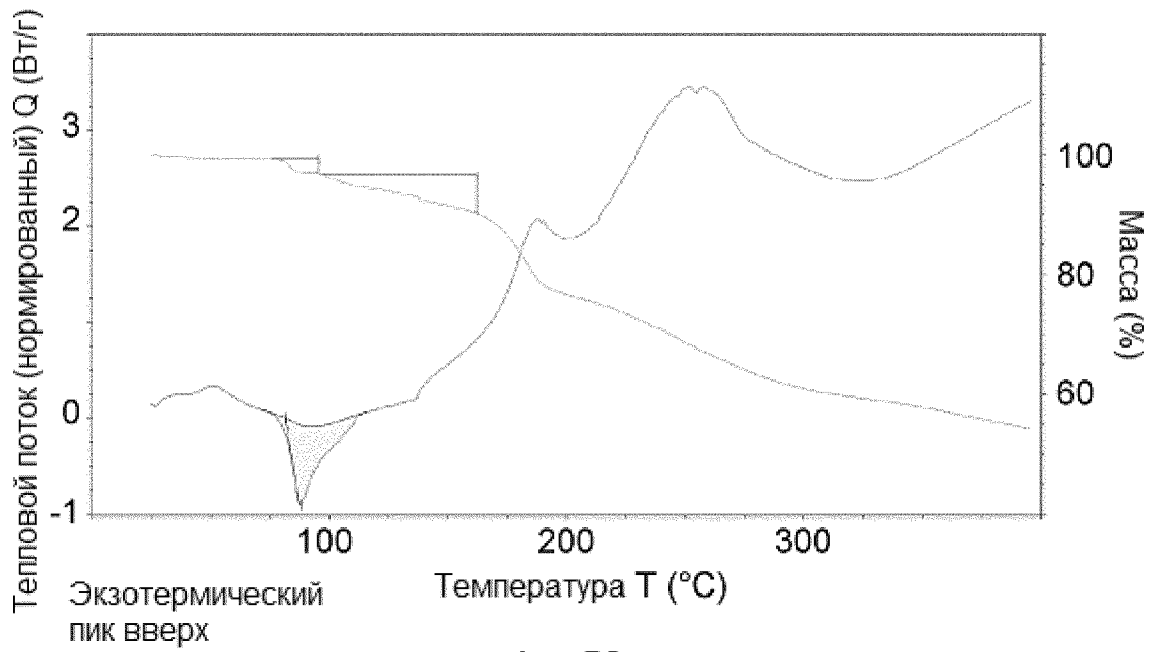




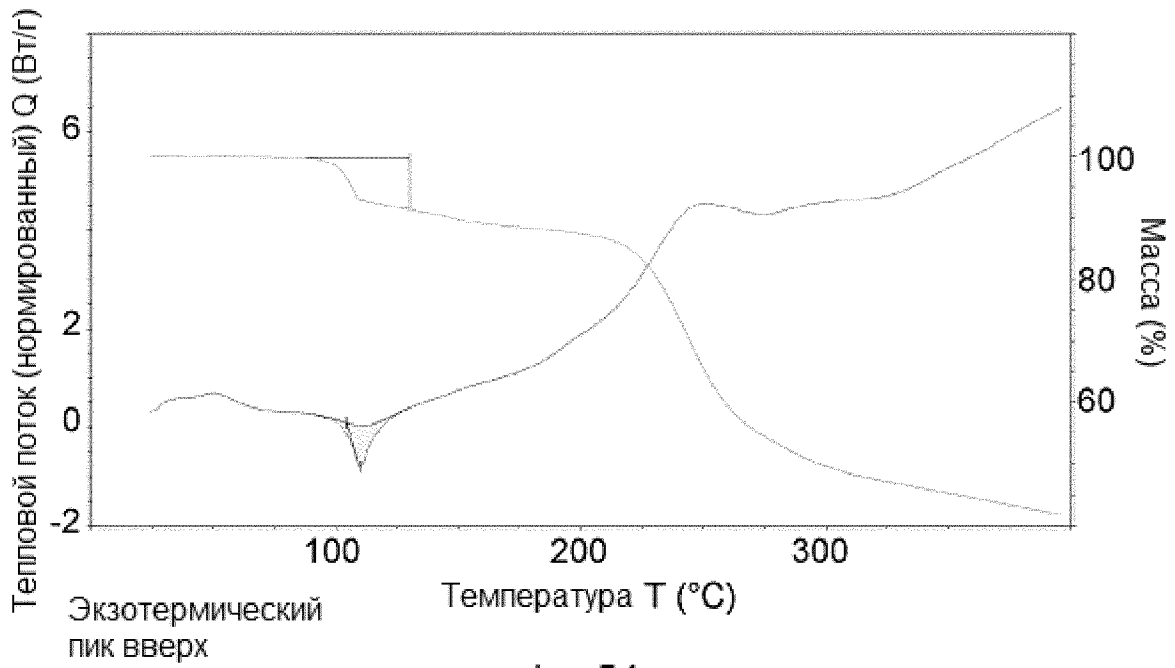
Фиг 51



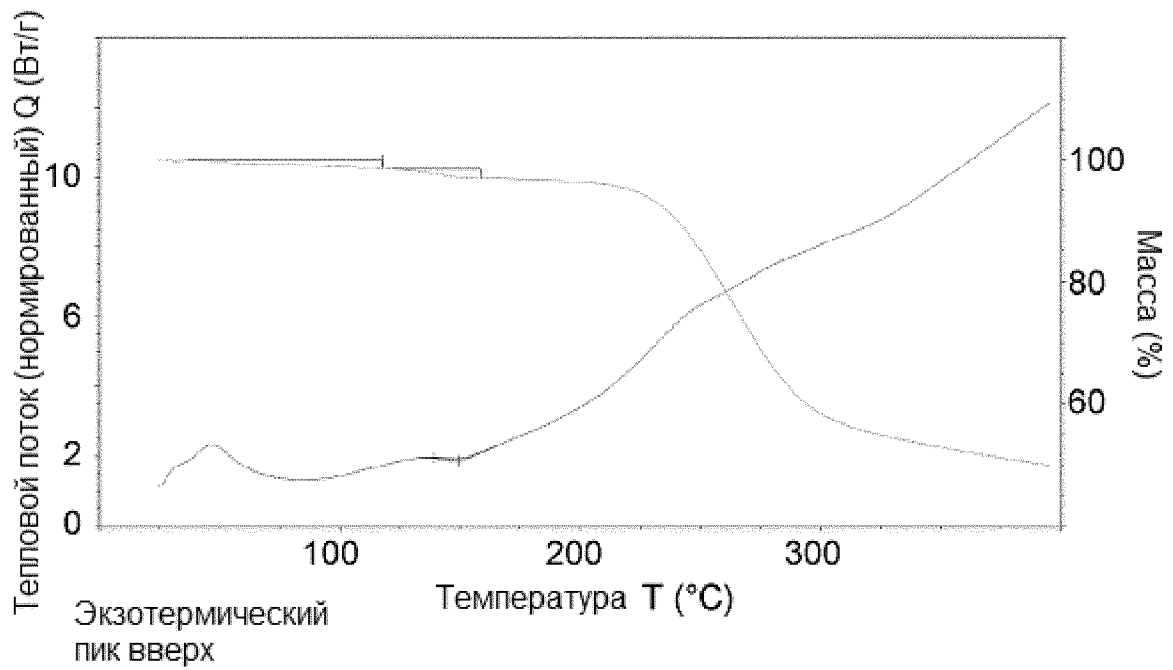
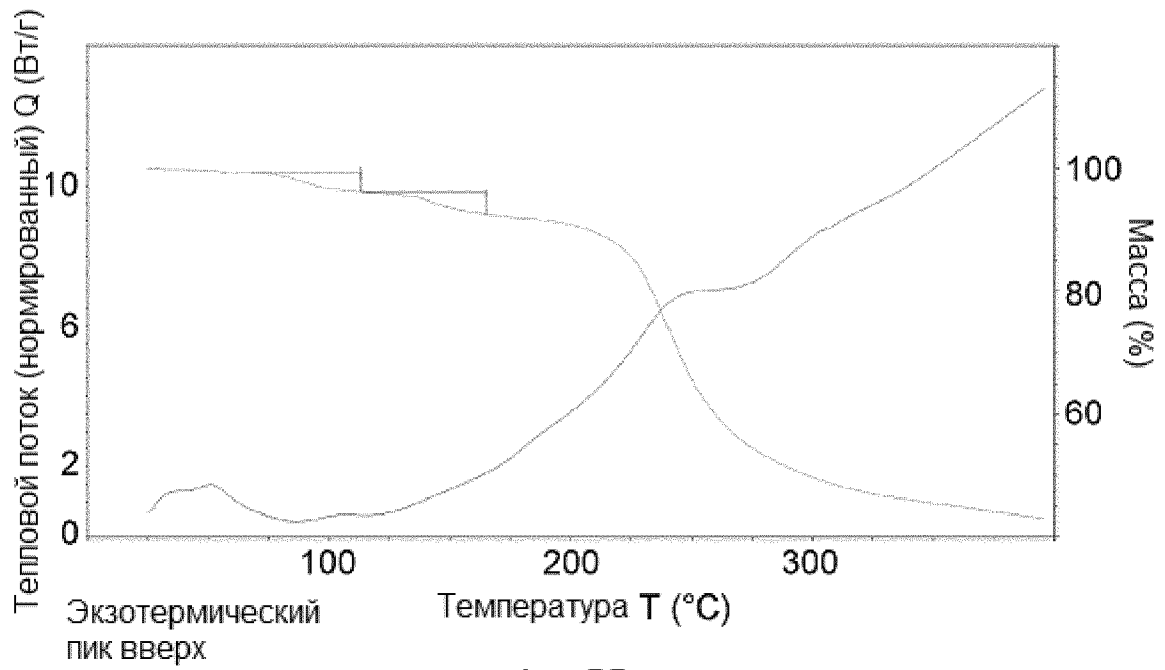
Фиг 52

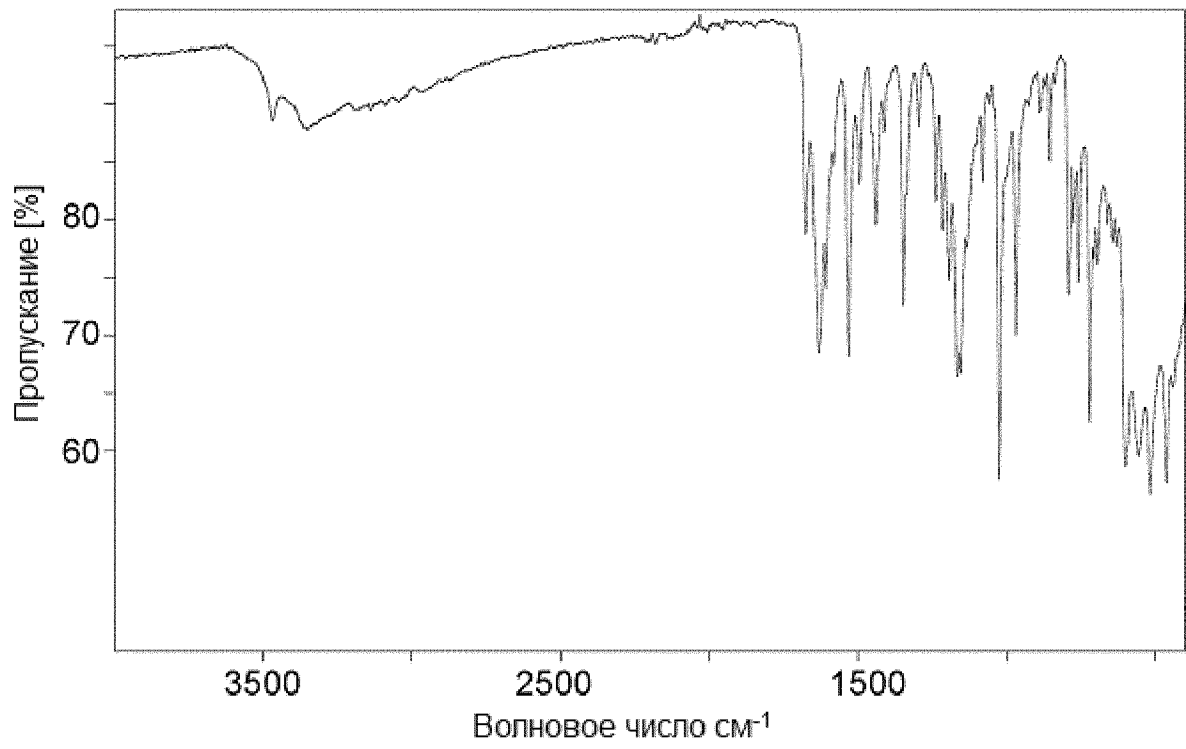


Фиг 53

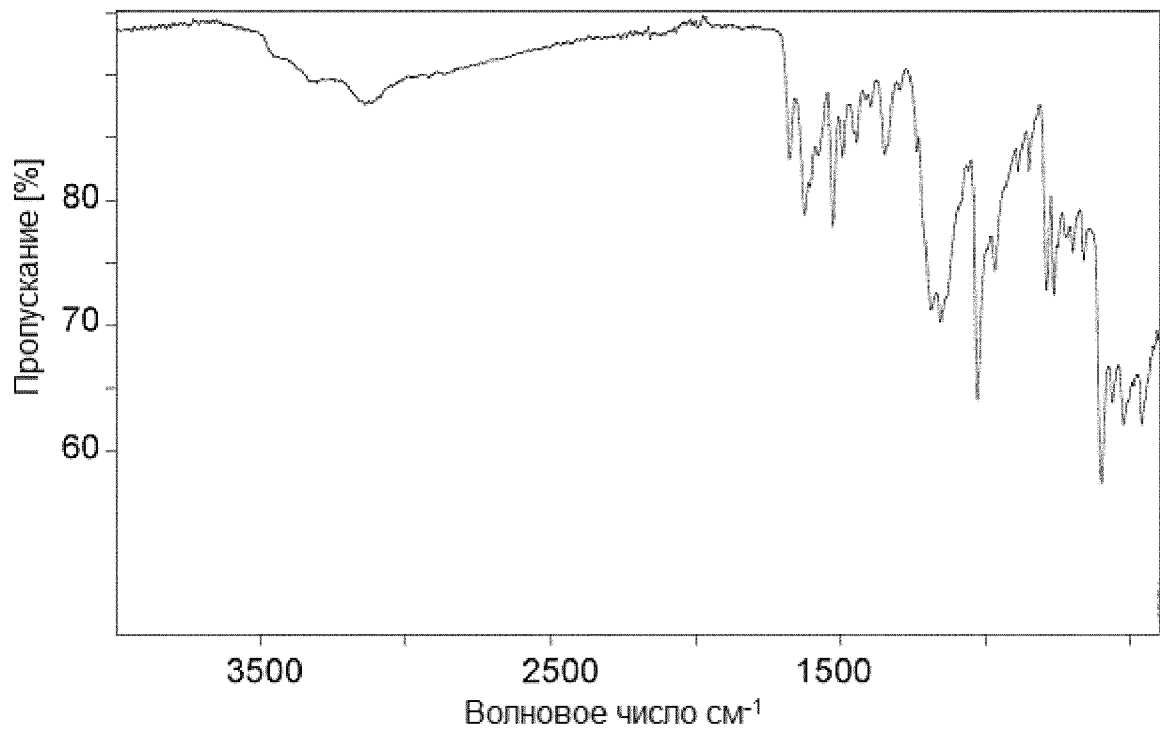


Фиг 54

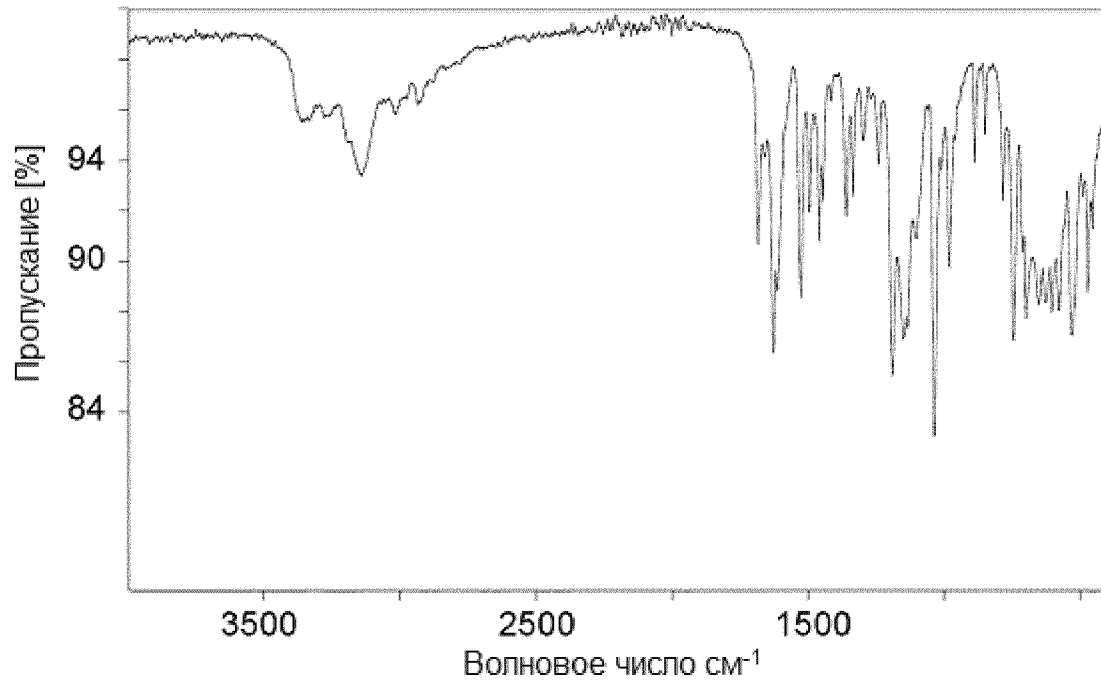




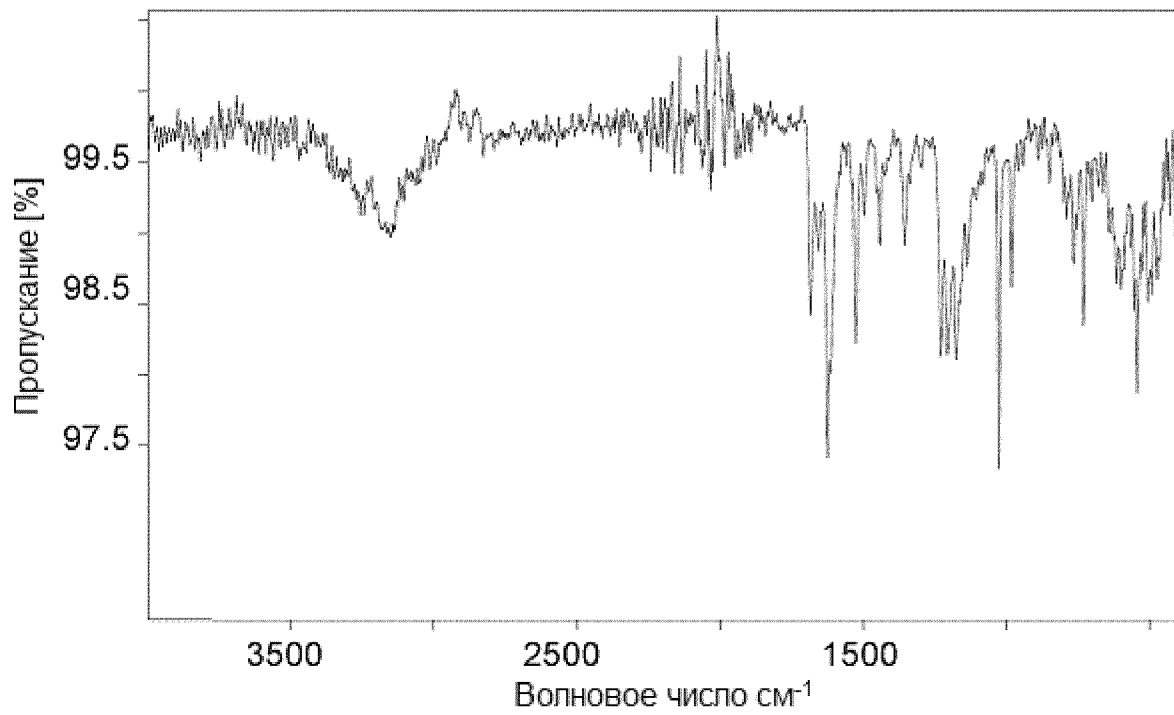
Фиг 57



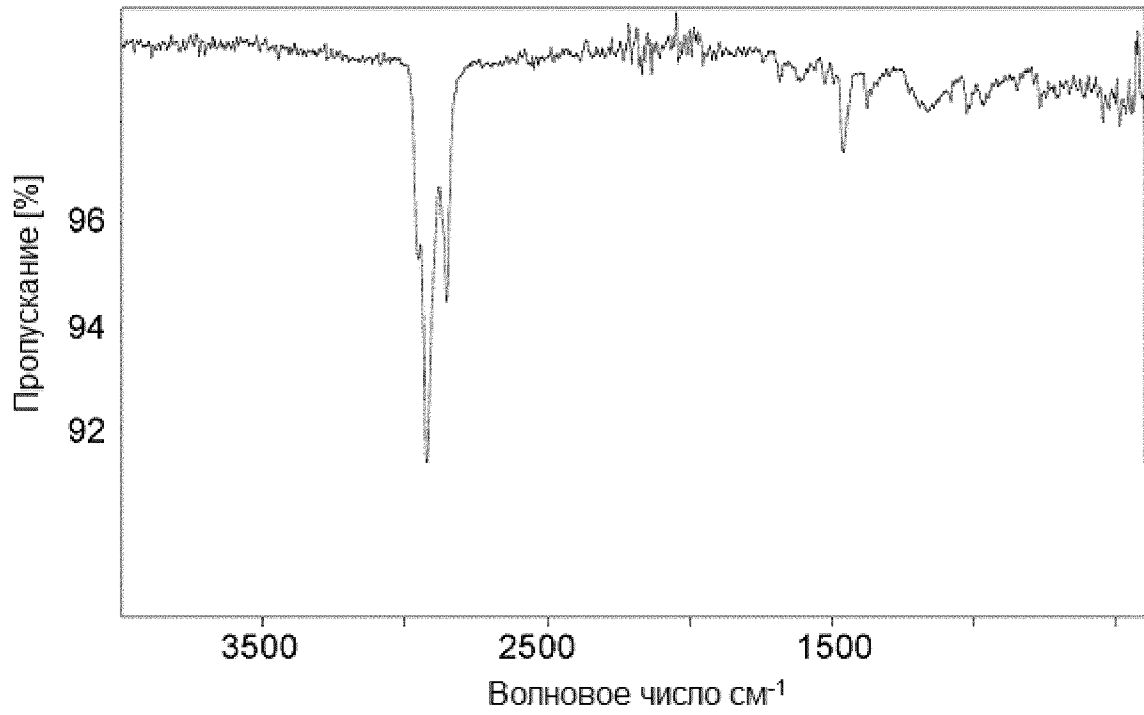
Фиг 58



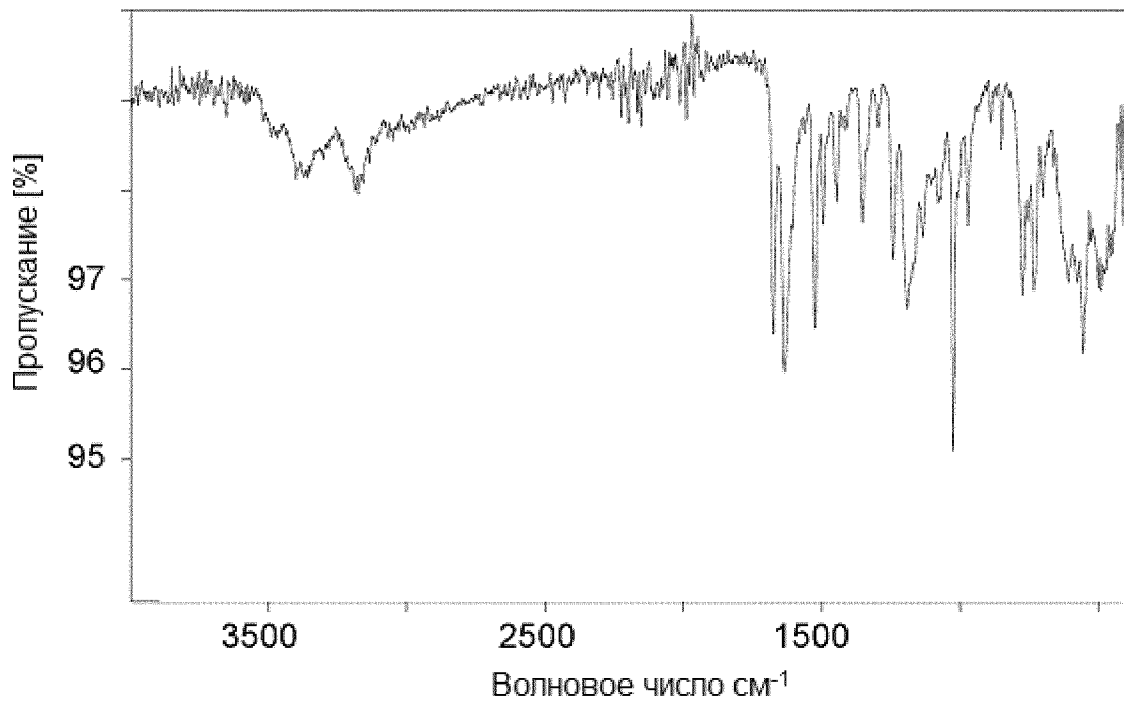
Фиг 59



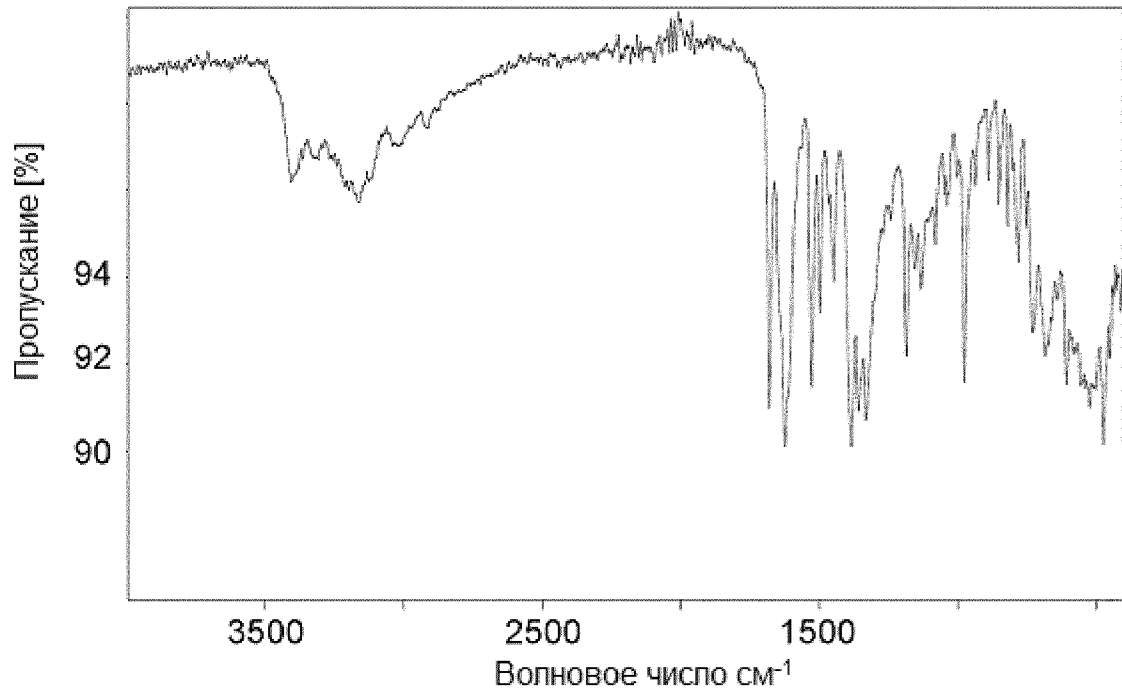
Фиг 60



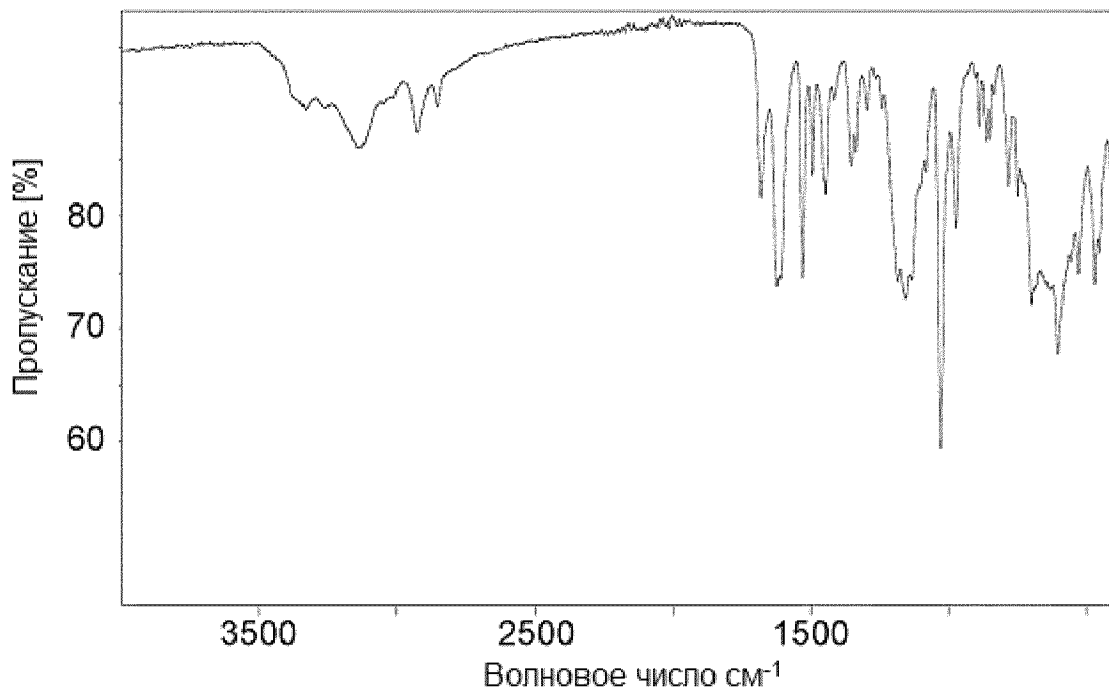
Фиг 61



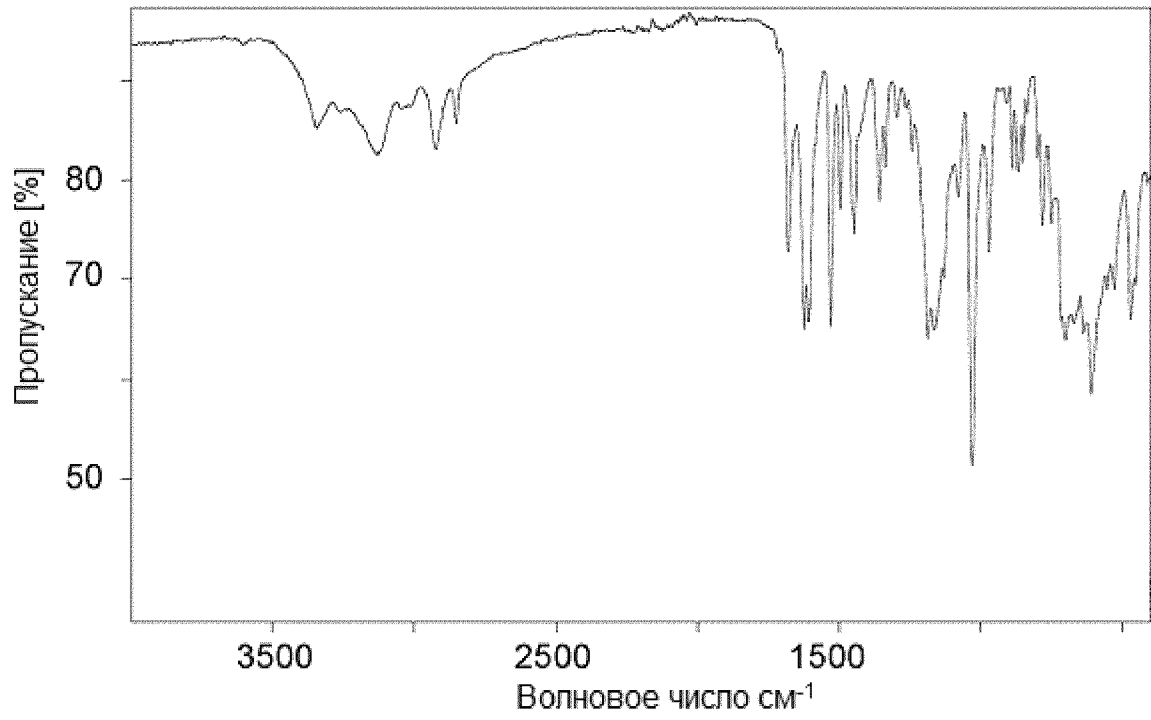
Фиг 62



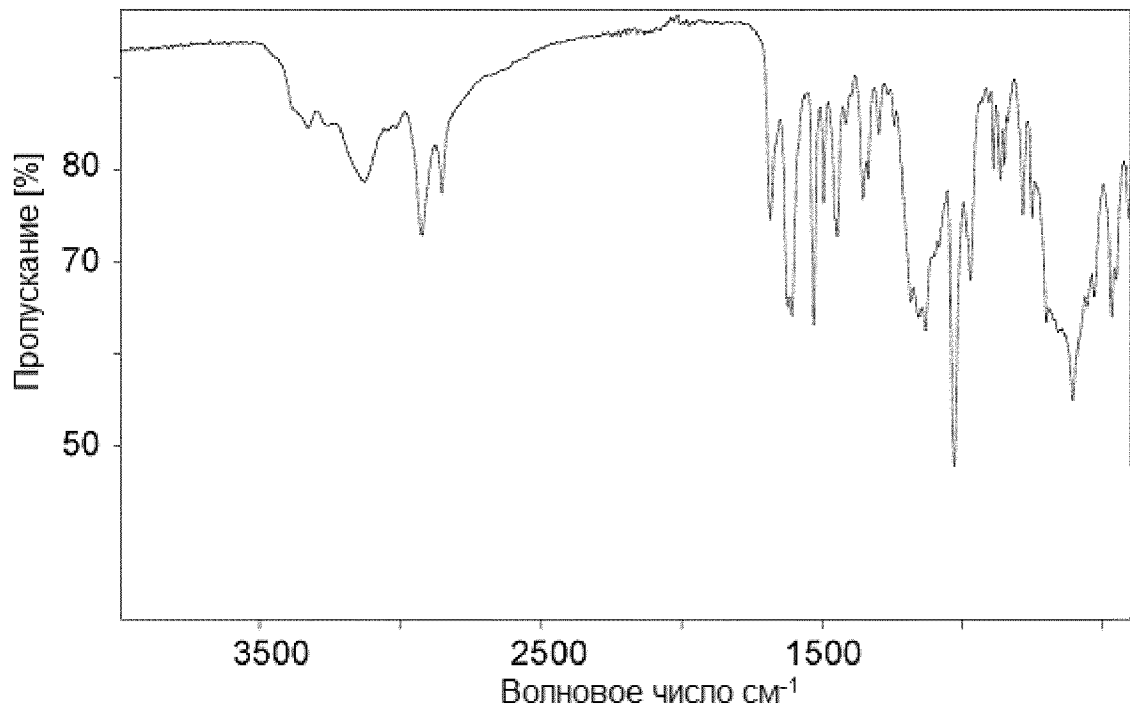
Фиг 63



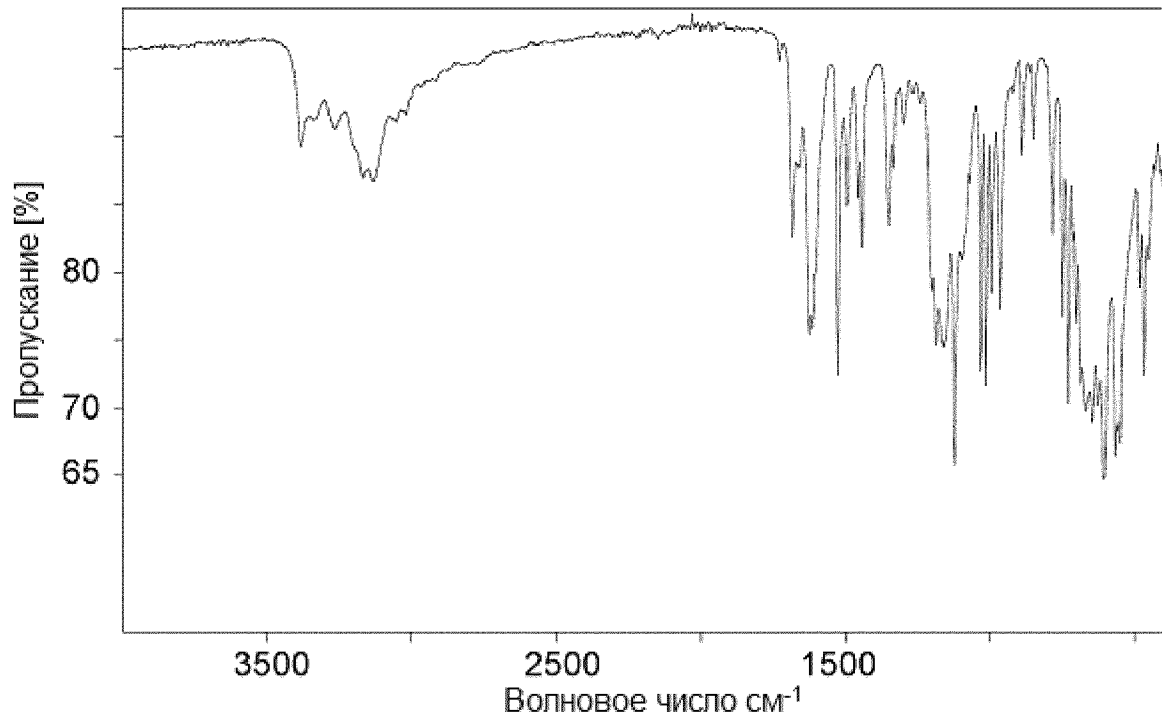
Фиг 64



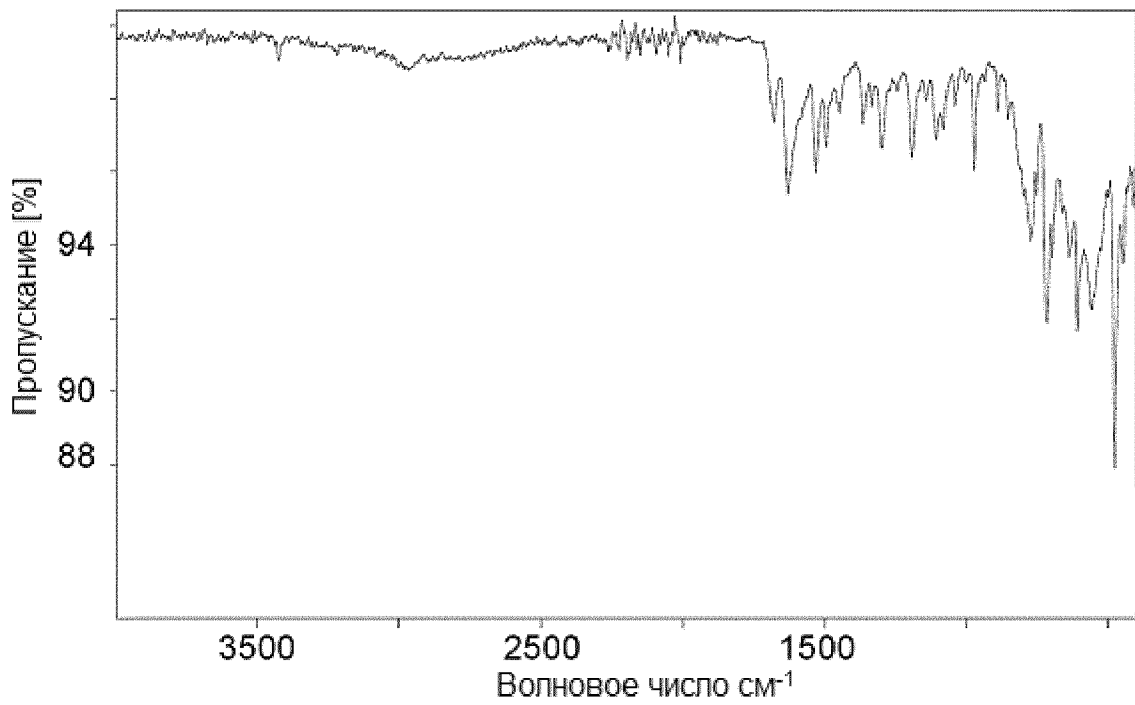
Фиг 65



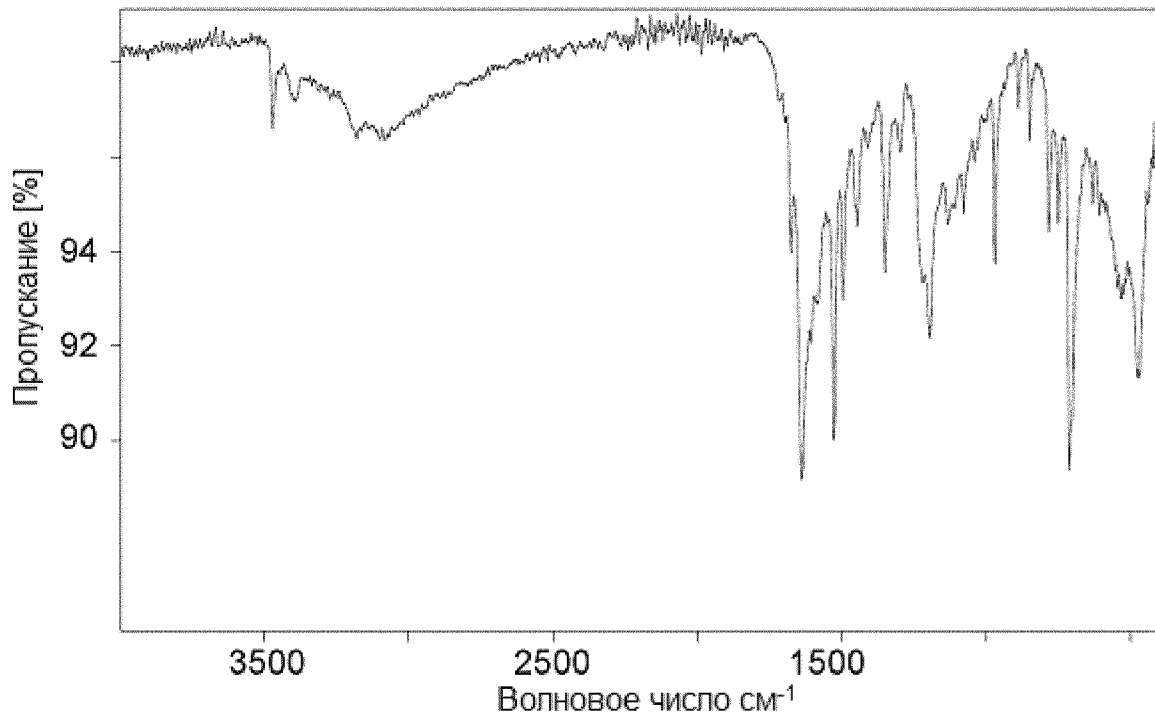
Фиг 66



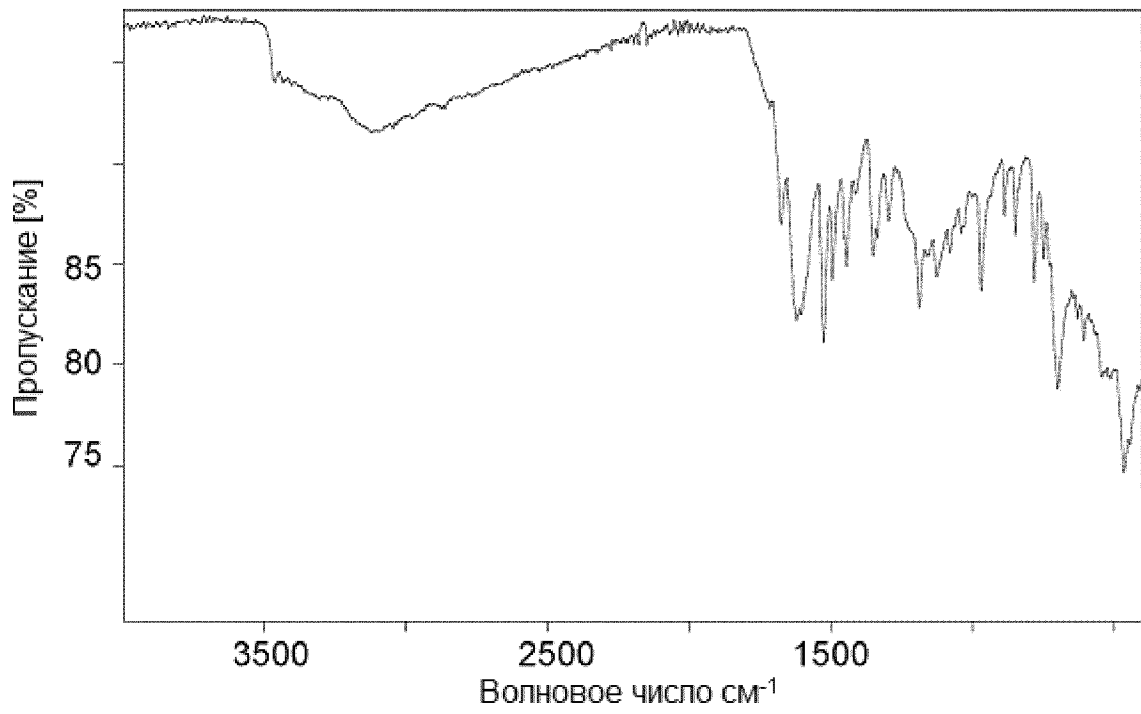
Фиг 67



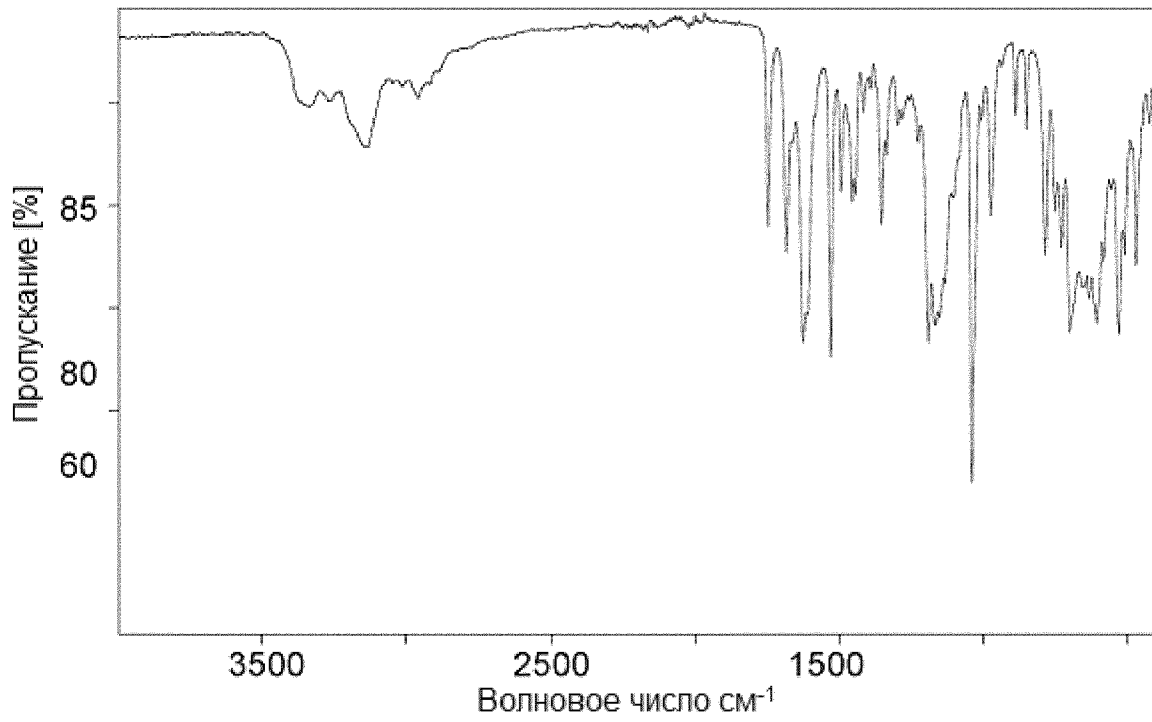
Фиг 68



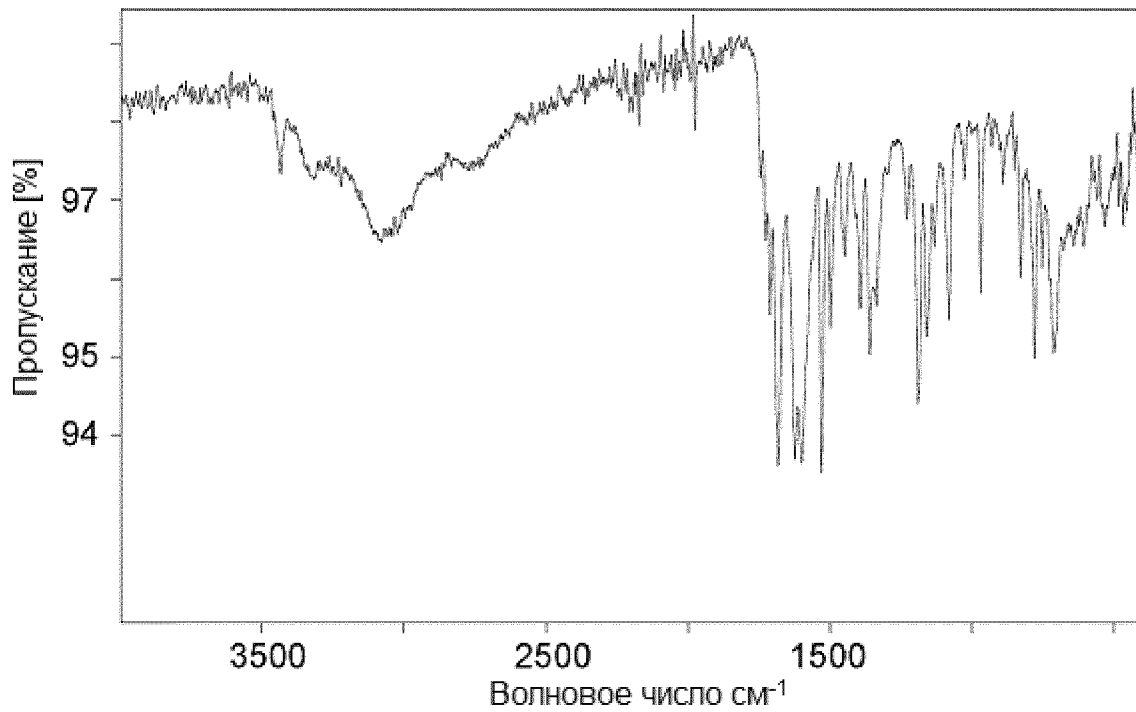
Фиг 69



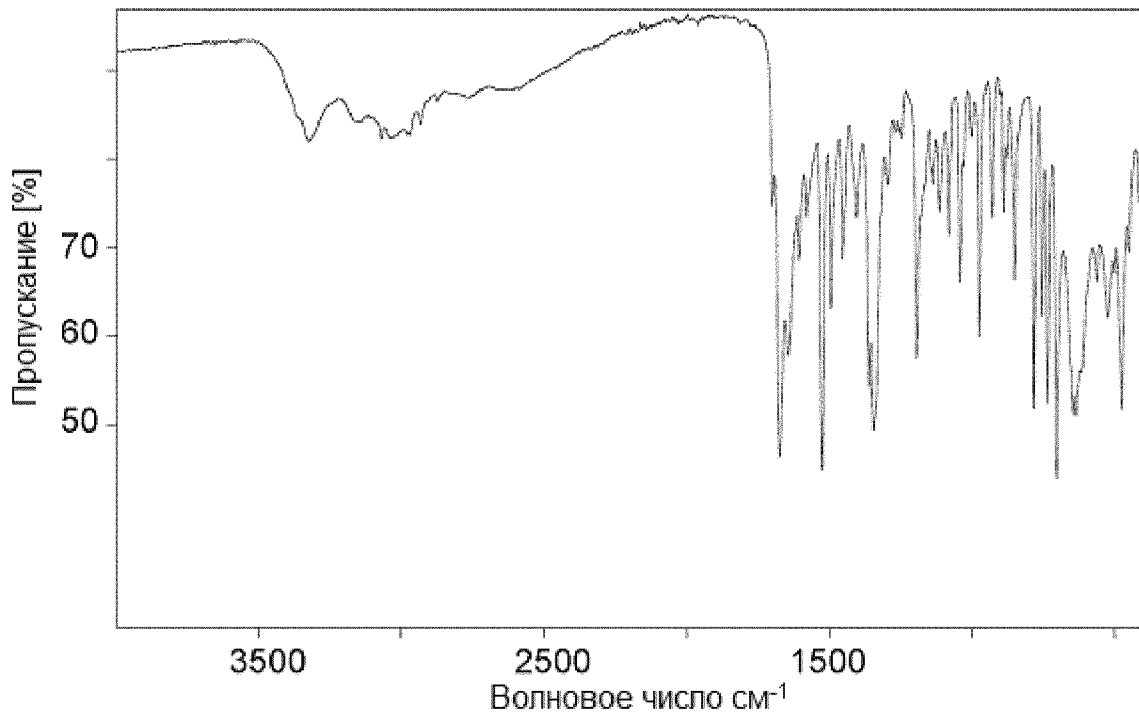
Фиг 70



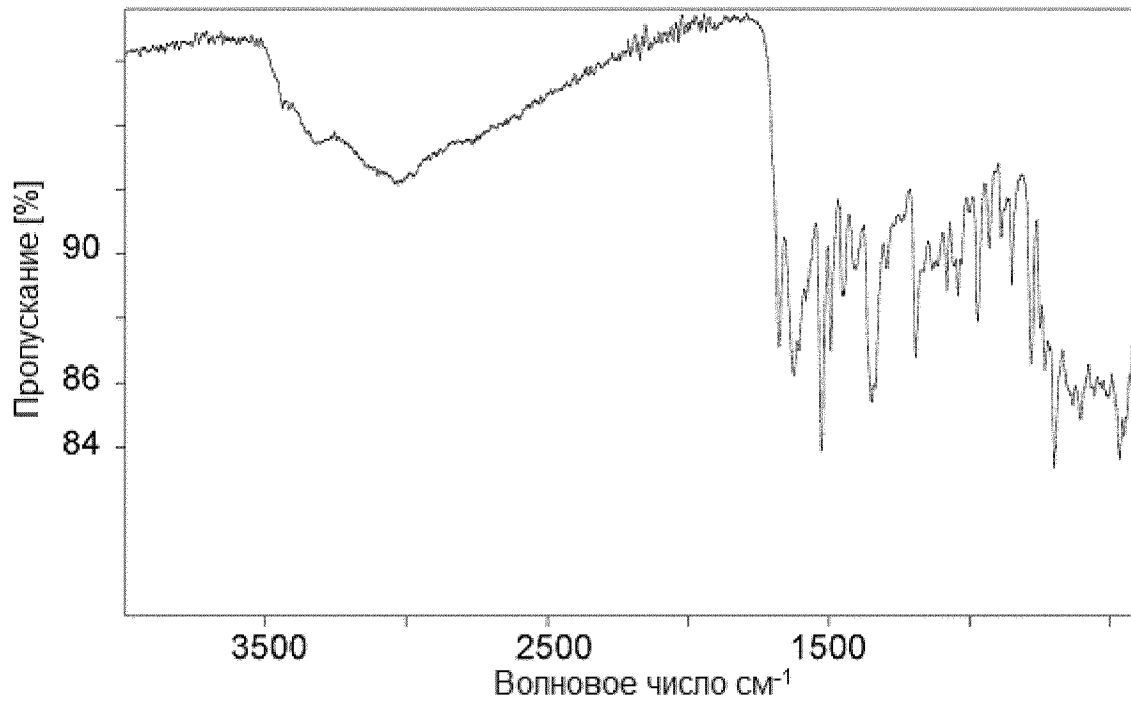
Фиг 71



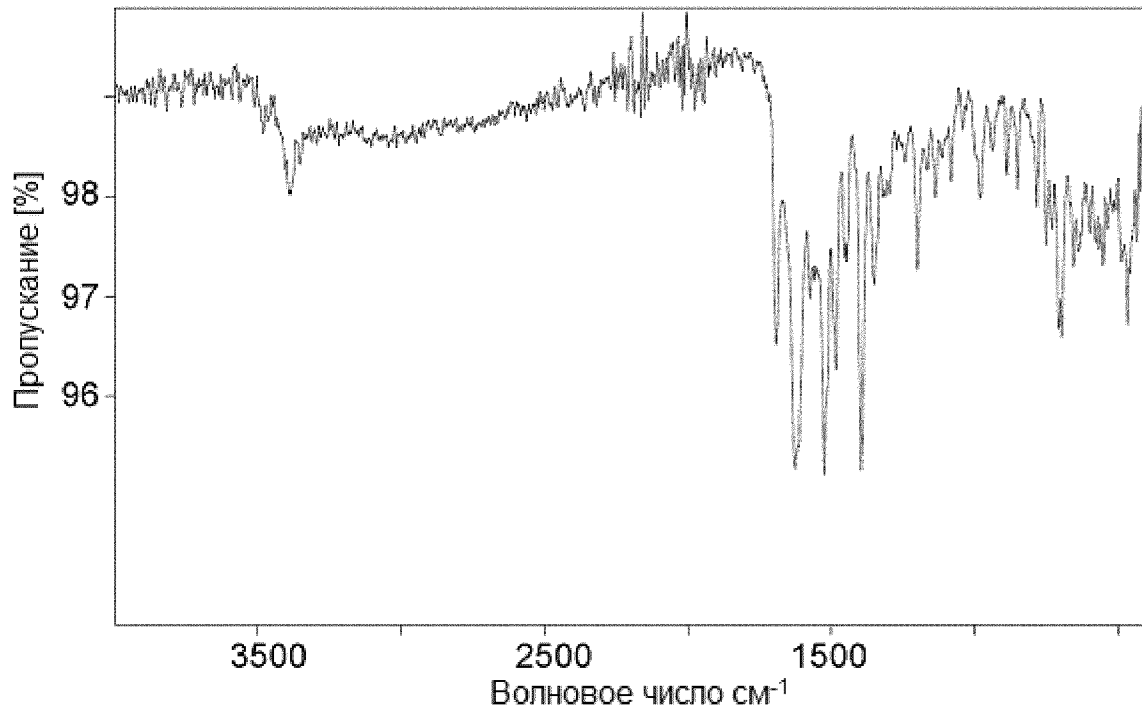
Фиг 72



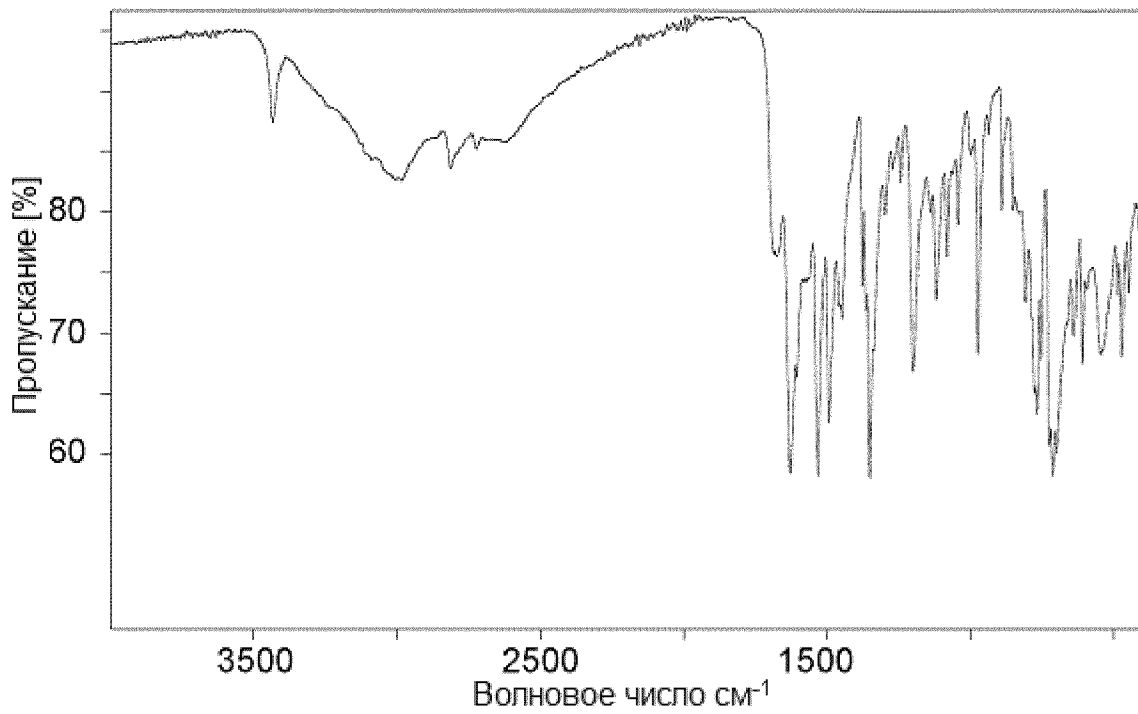
Фиг 73



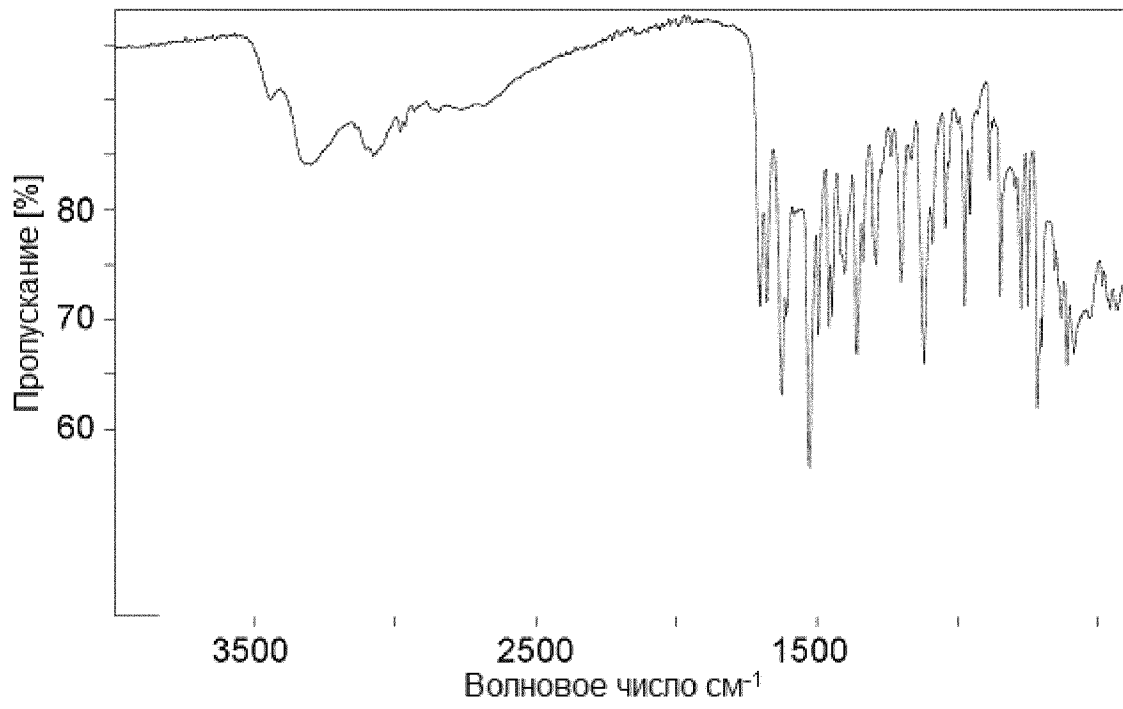
Фиг 74



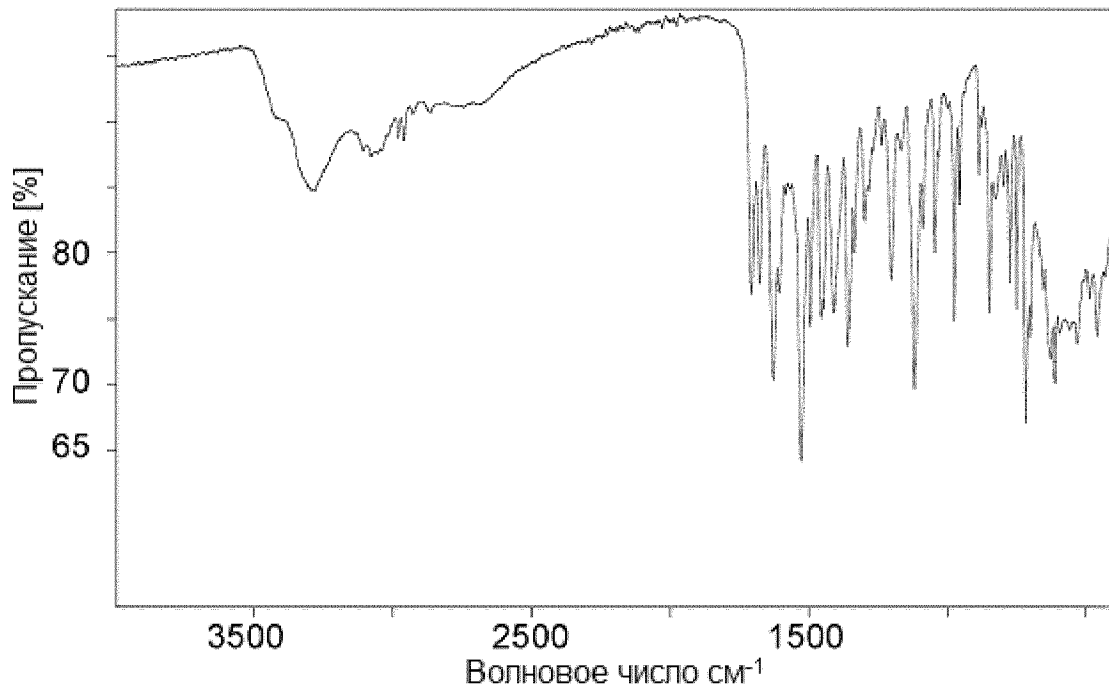
Фиг 75



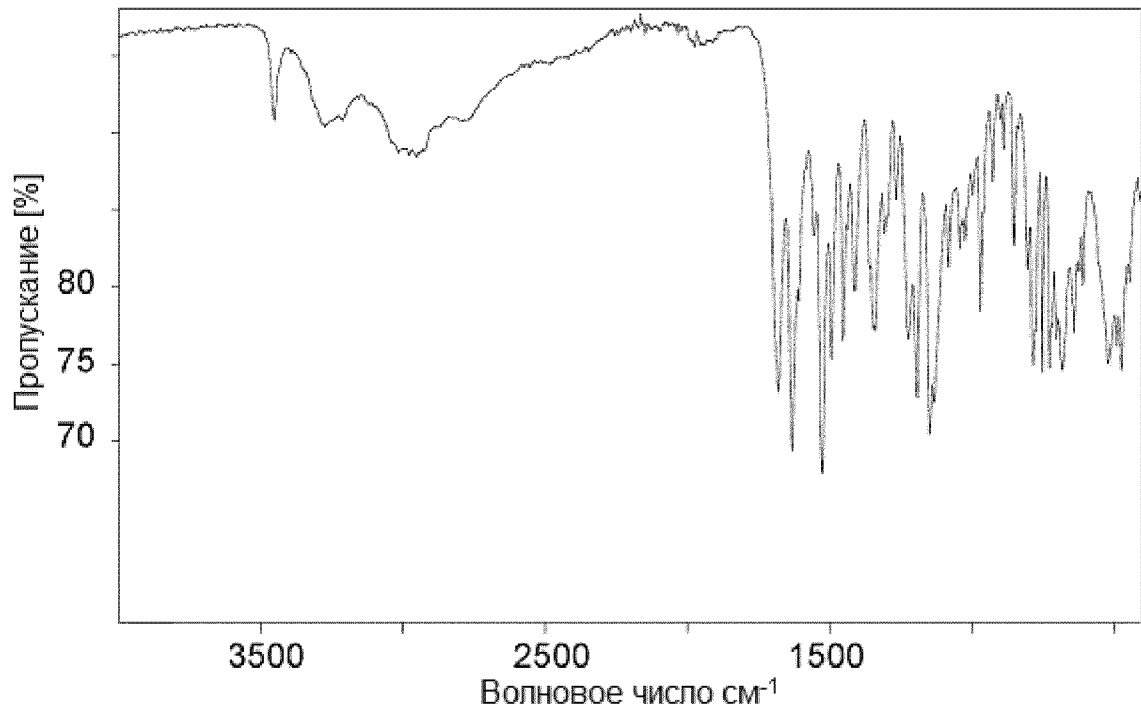
Фиг 76



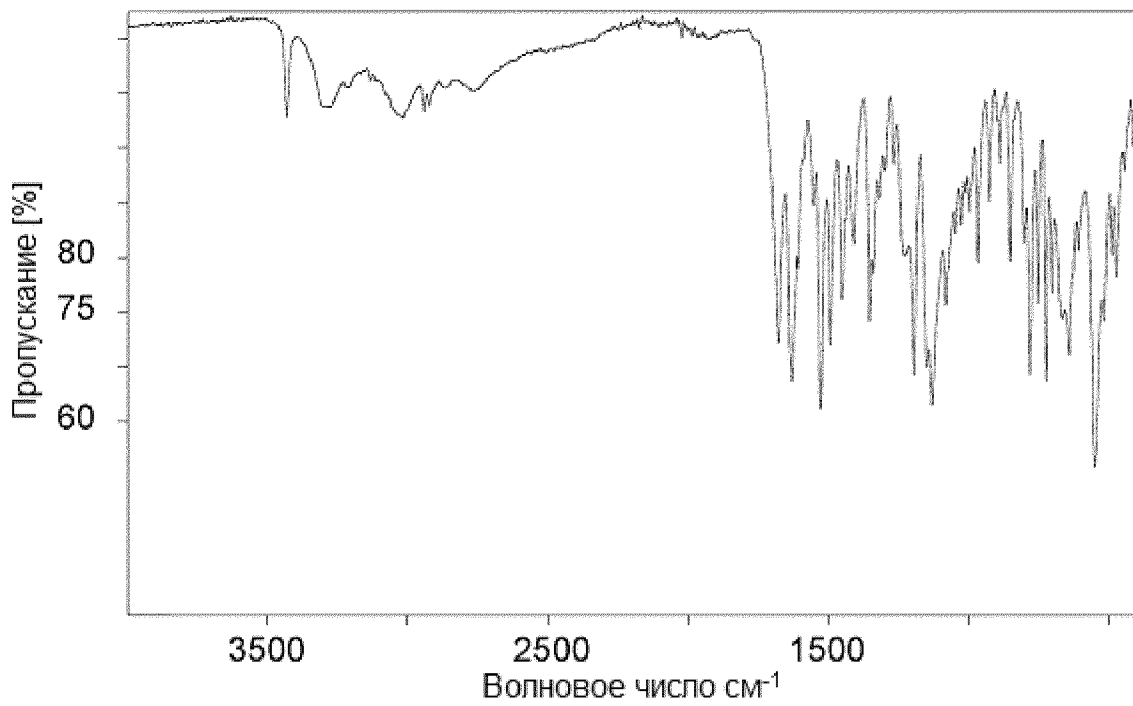
Фиг 77



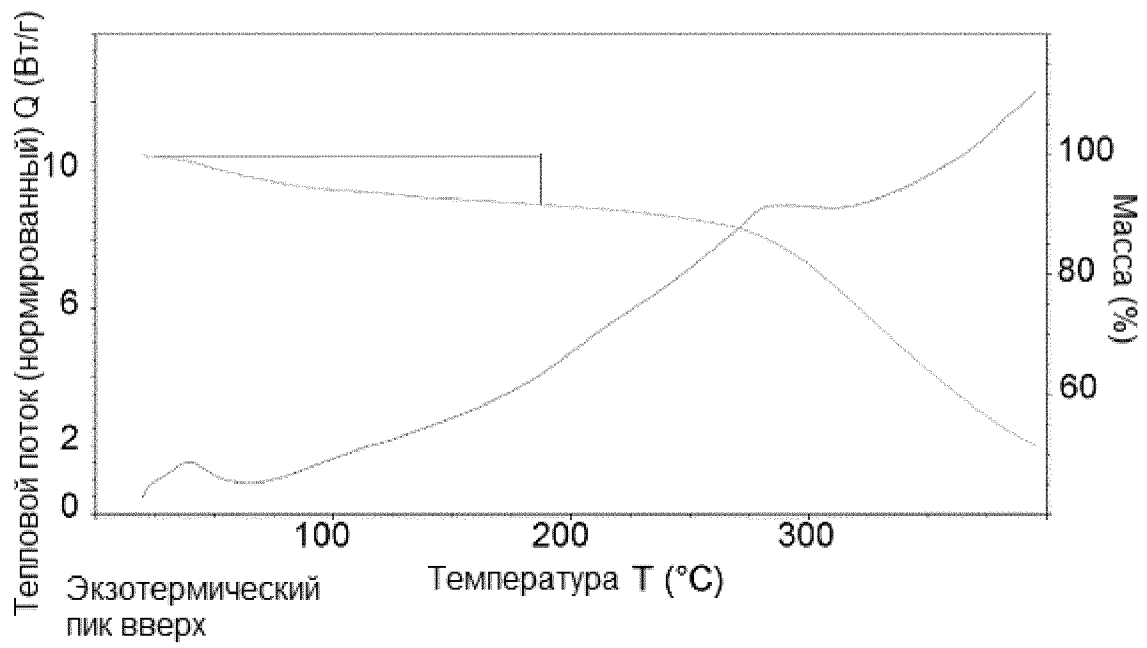
Фиг 78



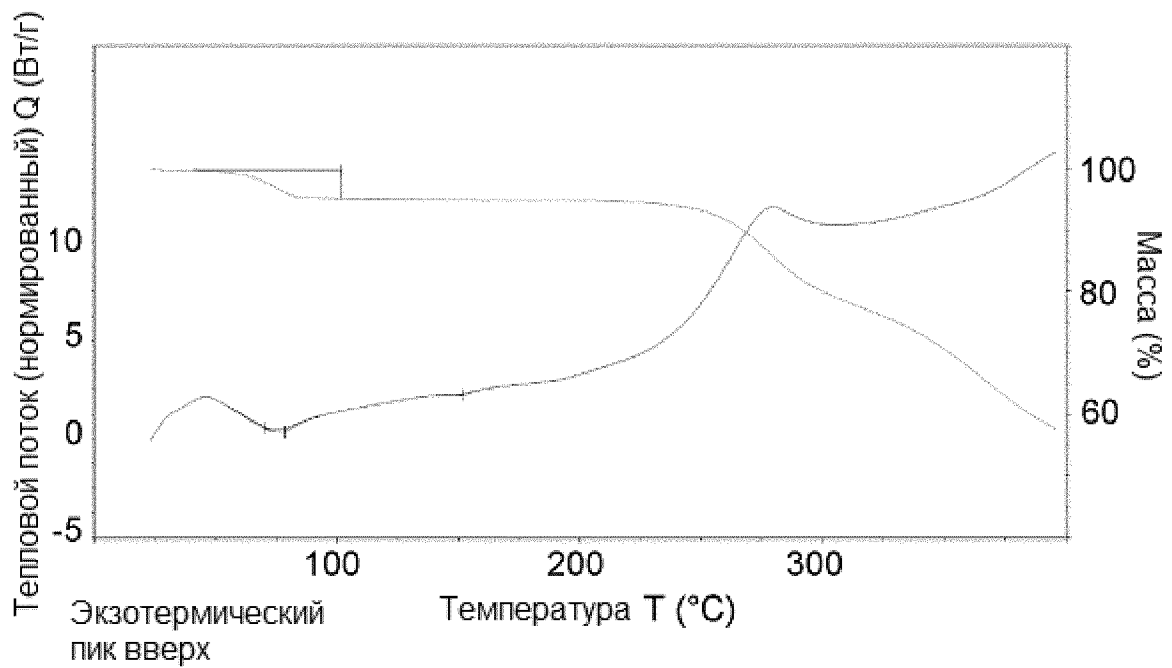
Фиг 79



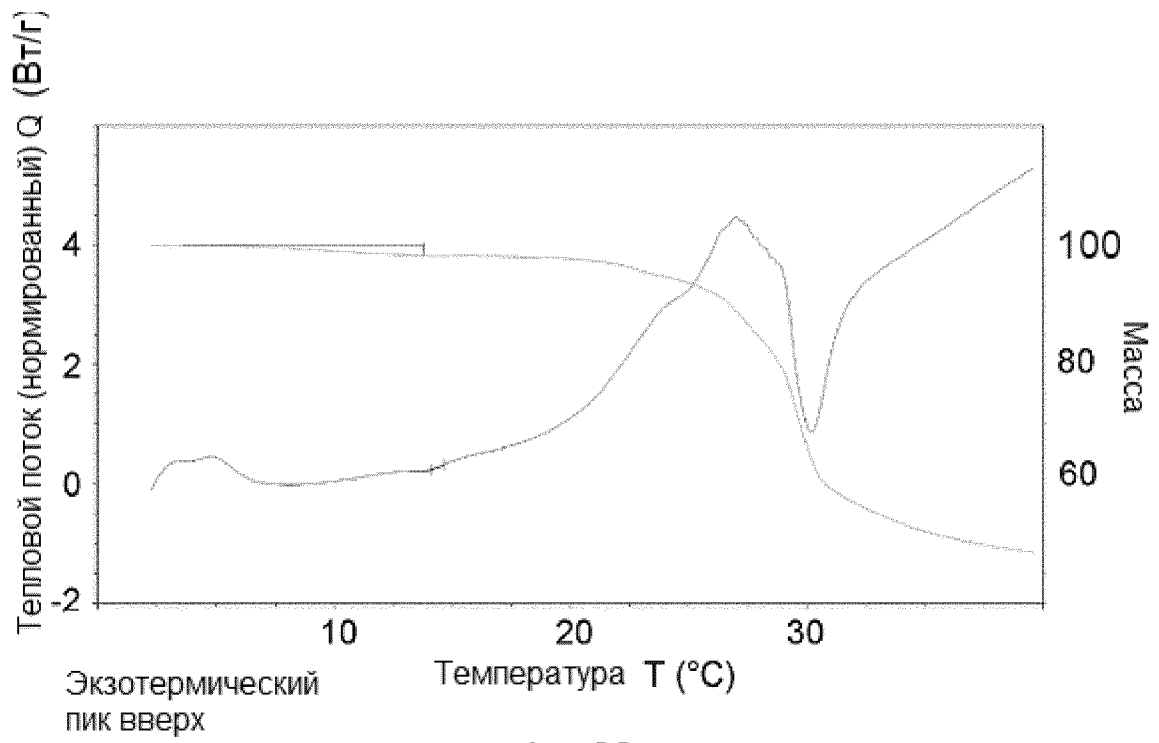
Фиг 80



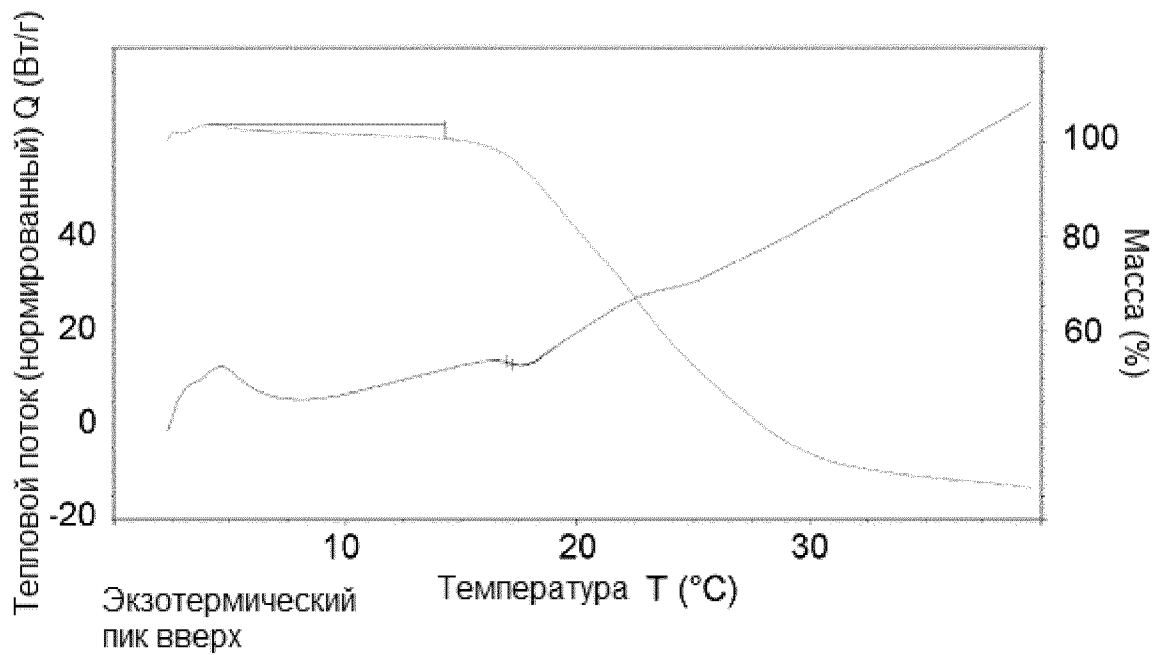
Фиг 81



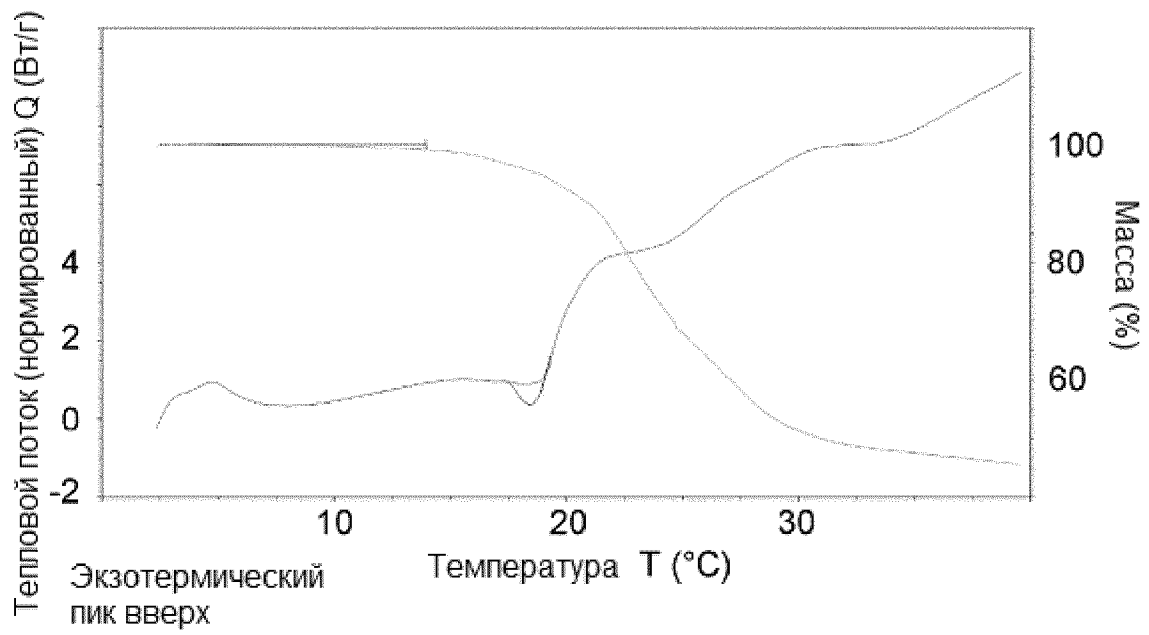
Фиг 82



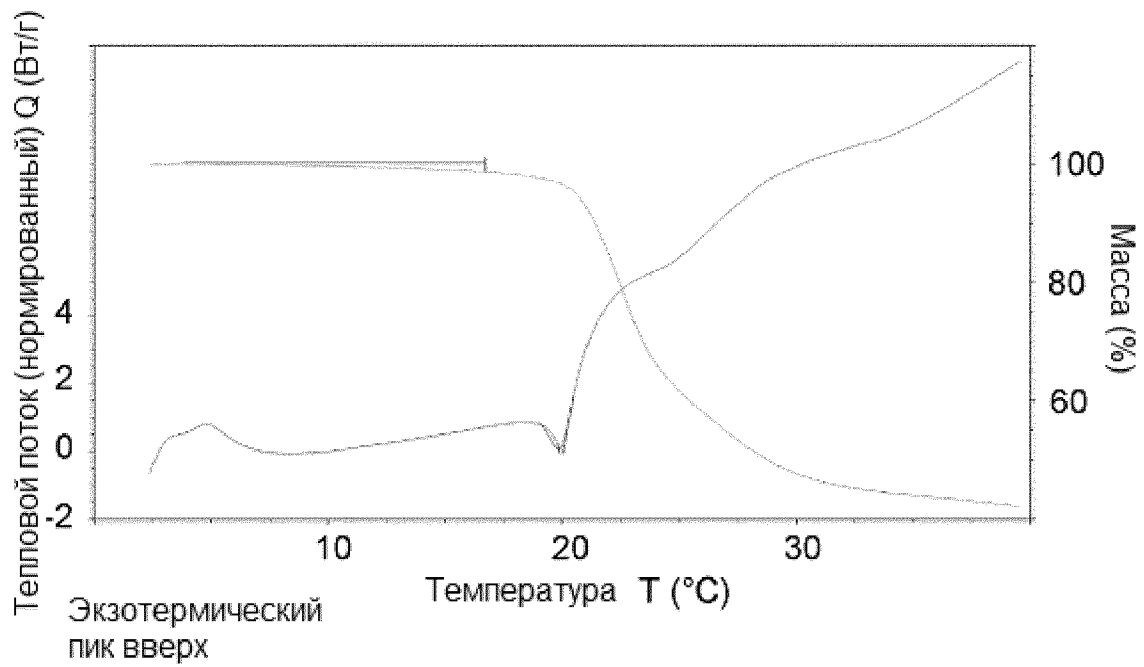
Фиг 83



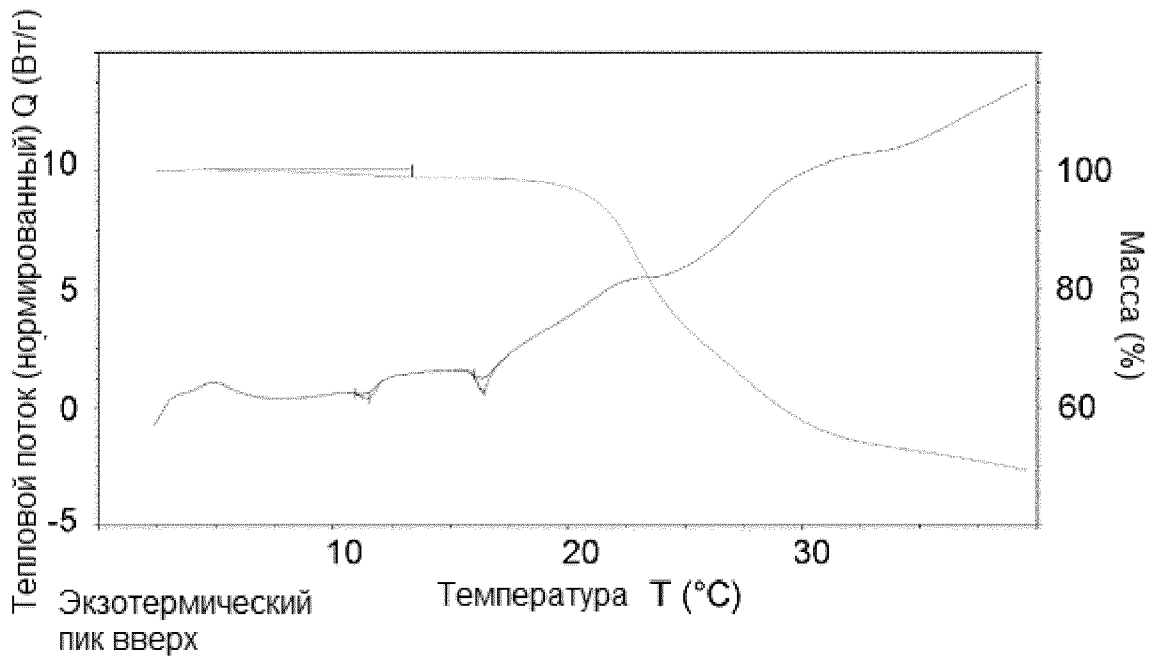
Фиг 84



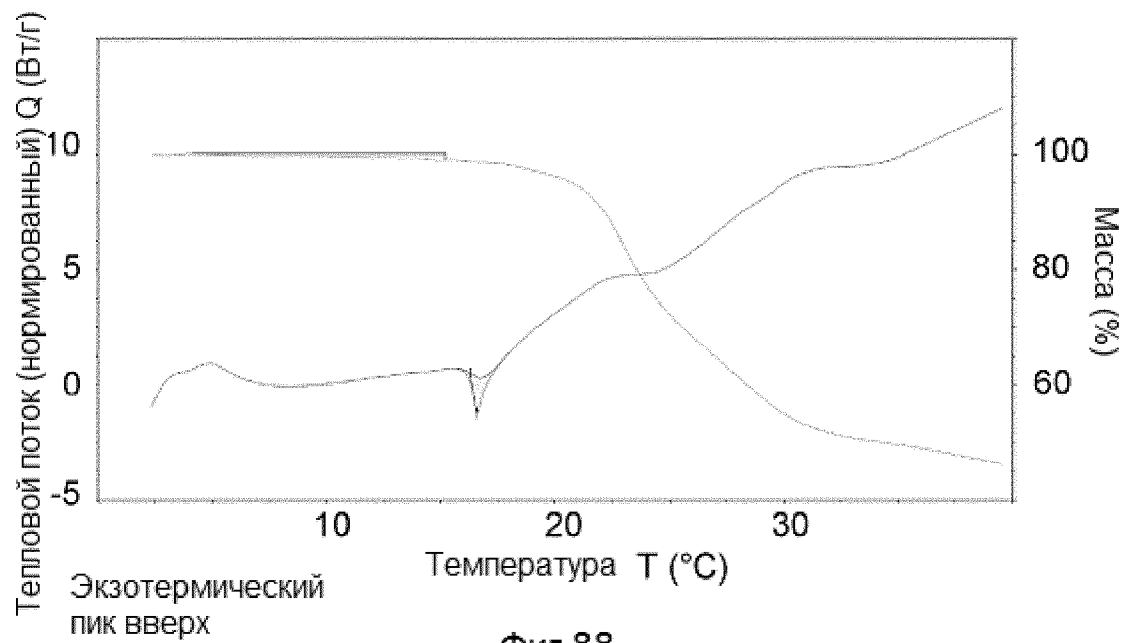
Фиг 85



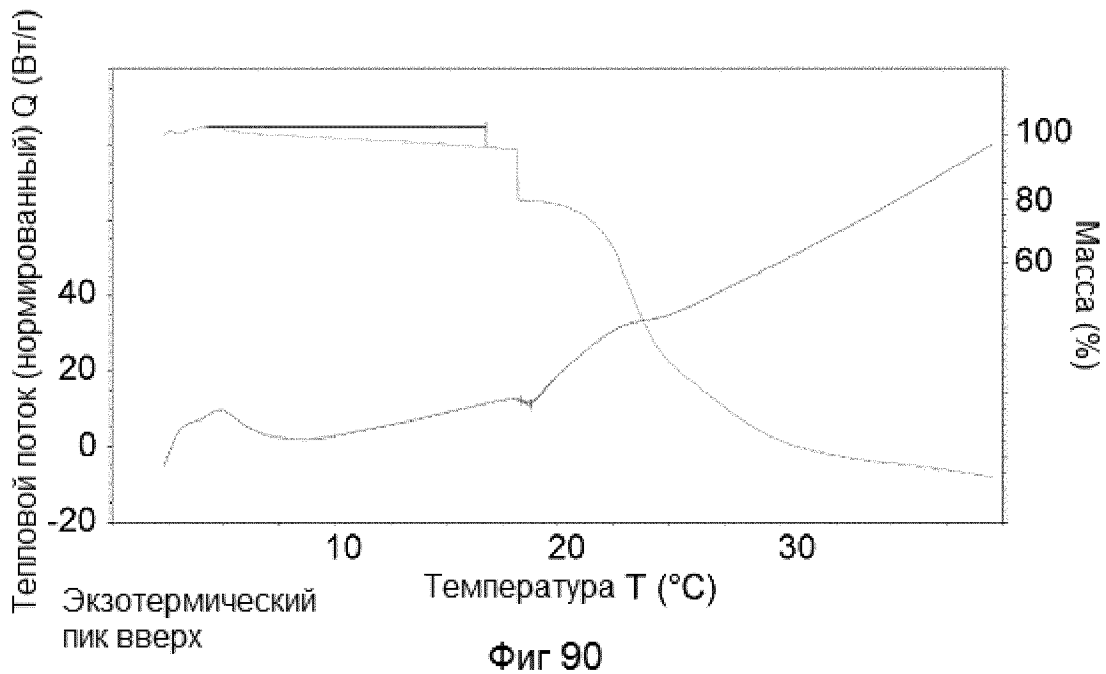
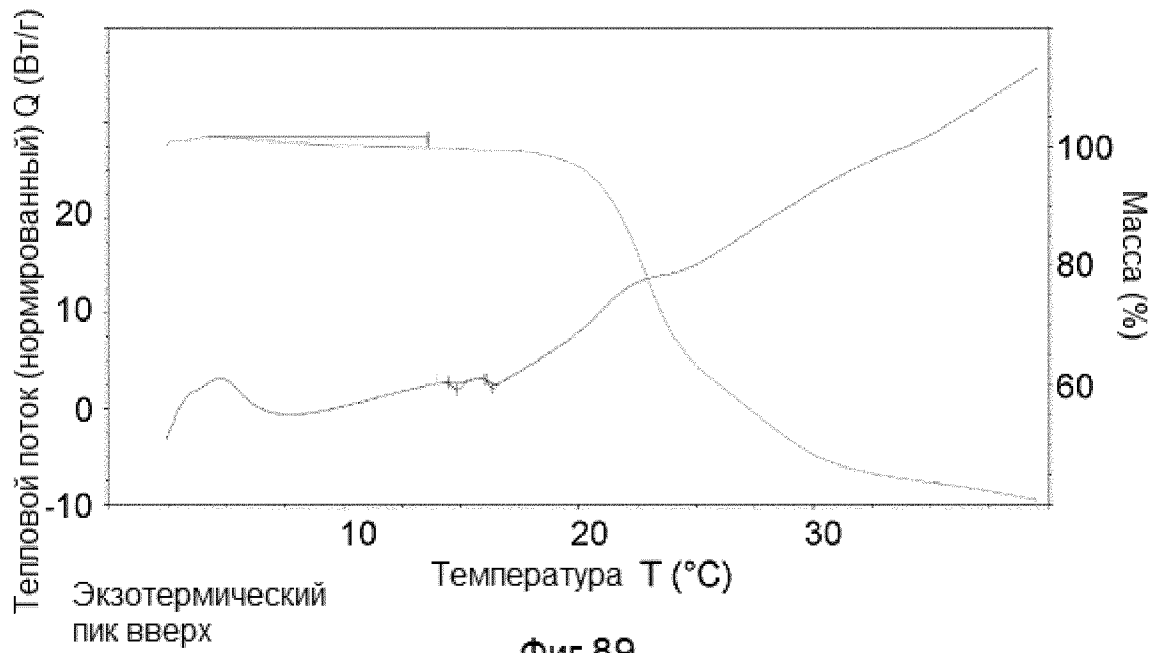
Фиг 86

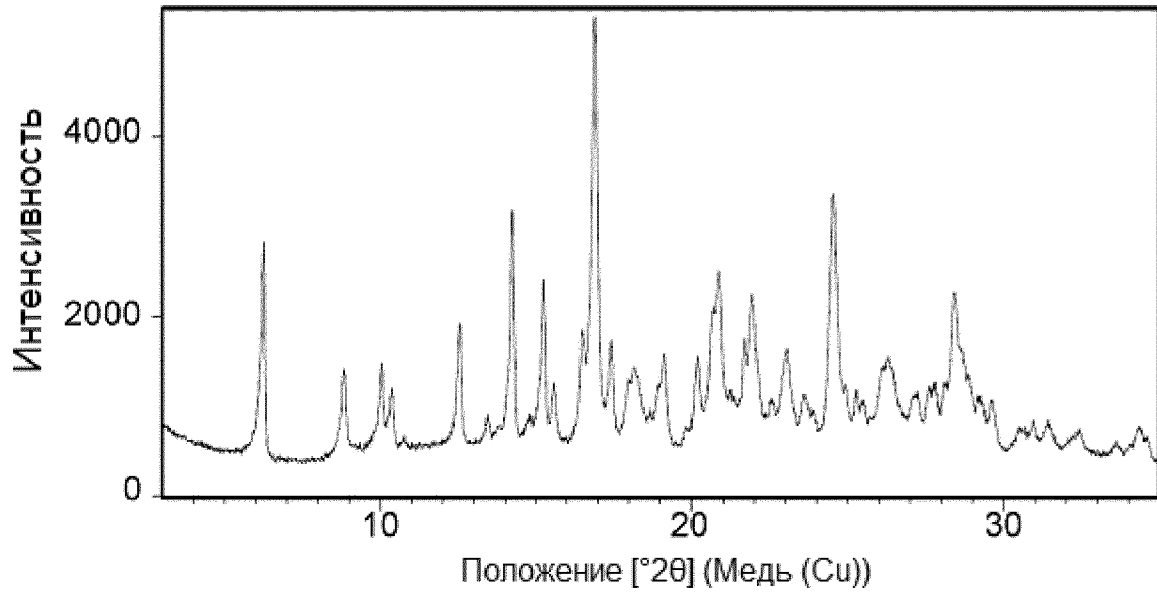


Фиг 87

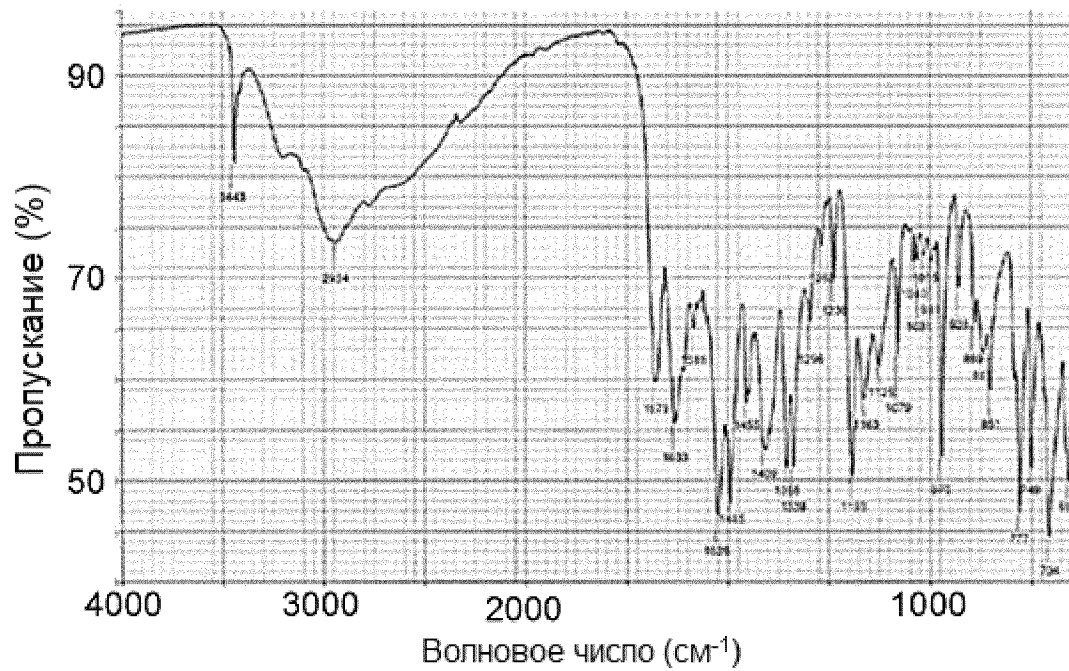


Фиг 88





Фиг 91



Фиг 92