

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490532 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.09

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.09.21

(54) ПОЛИМОРФЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ErbB

(31) 63/246,451

(32) 2021.09.21

(33) US

(86) PCT/US2022/044232

(87) WO 2023/049168 2023.03.30

(71) Заявитель:
БЛЭК ДАЙМОНД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

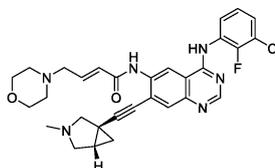
(72) Изобретатель:

Чжан У-Янь, Форуги Реза (US), Цзян
Сыи, Ли Мэйци, Ши Цзюаньцзюань
(CN)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) В настоящем изобретении описаны морфологические формы соединения № 1



его сольваты, его гидраты и его фармацевтически приемлемые соли. В настоящем изобретении также предложены способы получения морфологических форм и применение морфологических форм, например, для предотвращения или лечения рака.

A1

202490532

202490532

A1

ПОЛИМОРФЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ERBB РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

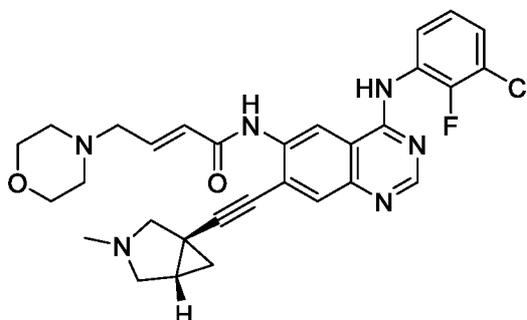
[001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество на основании заявки на патент США № 63/246451, поданной 21 сентября 2021 года, полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Мутации, влияющие на внутриклеточный каталитический домен или внеклеточный лиганд-связывающий домен рецептора ErbB, могут вызывать онкогенную активность (семейство белков ErbB состоит из 4 членов, в том числе ErbB-1, также называемого рецептором эпидермального фактора роста (EGFR), и Erb-2, также называемого у людей HER2). Ингибиторы ErbB являются известным средством лечения нескольких видов рака. Однако не все пациенты удовлетворительно реагируют на такое лечение. Таким образом, в данной области техники существует назревшая потребность в новых видах терапии, способных устранить различную чувствительность онкологических пациентов к известным средствам терапии. В настоящем изобретении предложены композиции и способы для предотвращения или лечения рака у пациентов с такими онкогенными мутациями.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[003] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена морфологическая форма соединения № I:



его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[004] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество морфологической

формы соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[005] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества морфологической формы соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[006] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтически эффективного количества морфологической формы соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[007] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена морфологическая форма соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

[008] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена морфологическая форма соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для применения для предотвращения или лечения рака.

[009] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение морфологической формы соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

[010] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение морфологической формы соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для предотвращения или лечения рака.

[011] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно используют специалисты в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В данном описании формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не указывает иное. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в данном документе, можно использовать при практическом применении или тестировании настоящего изобретения, подходящие способы и материалы описаны ниже. Все публикации, патентные заявки, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки. Приведенные в данном документе ссылки не считаются предшествующим уровнем техники заявленного изобретения. В случае противоречия настоящее изобретение, в том числе определения, будет иметь

преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения. В случае противоречия между химическими структурами и названиями соединений, описанных в данном документе, химические структуры будут иметь преимущественную силу.

[012] Другие особенности и преимущества данного изобретения станут очевидными из приведенного ниже подробного описания и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[013] На Фиг. 1 представлено изображение спектра XRPD формы А соединения № 1.

[014] На Фиг. 2 представлено изображение спектра XRPD формы В соединения № 1.

[015] На Фиг. 3 представлено изображение спектра XRPD формы С соединения № 1.

[016] На Фиг. 4 представлено изображение спектра XRPD формы D соединения № 1.

[017] На Фиг. 5 представлено изображение спектра XRPD формы Е соединения № 1.

[018] На Фиг. 6 представлено изображение спектра XRPD формы F соединения № 1.

[019] На Фиг. 7 представлено изображение спектра XRPD формы G соединения № 1.

[020] На Фиг. 8 представлено изображение спектра XRPD формы H соединения № 1.

[021] На Фиг. 9 представлено изображение спектра XRPD формы I соединения № 1.

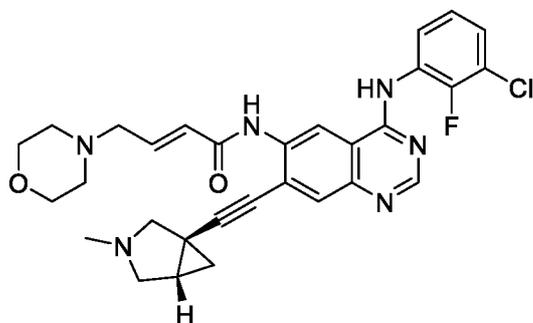
[022] На Фиг. 10 представлено изображение спектра XRPD формы J соединения № 1.

[023] На Фиг. 11 представлено изображение спектра XRPD формы K соединения № 1.

[024] На Фиг. 12 представлено изображение спектра XRPD формы L соединения № 1.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[025] Следует понимать, что в контексте данного документа термин «соединение № 1» относится к соединению, имеющему следующую структуру:



(Соединение № 1)

[026] Соединение № 1 можно идентифицировать по названию согласно номенклатуре IUPAC как ((E)-N-(4-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-(((1R,5S)-3-метил-3-азабицикло[3,1,0]гексан-1-ил)этинил)хиназолин-6-ил)-4-морфолинобут-2-енамид.

[027] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена морфологическая форма соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[028] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой кристаллическую форму.

[029] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой морфологическую форму (например, кристаллическую форму) соединения № 1, его сольвата или его гидрата.

[030] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой морфологическую форму (например, кристаллическую форму) соединения № 1.

[031] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой морфологическую форму (например, кристаллическую форму) сольвата (например, гетеросольвата) соединения № 1.

[032] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой морфологическую форму (например, кристаллическую форму) гидрата соединения № 1.

[033] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму А соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[034] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму В соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[035] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму С соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[036] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму D соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[037] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму Е соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[038] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму F соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[039] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму G соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[040] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму H соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[041] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму I соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[042] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму J соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[043] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму K соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[044] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму L соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[045] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ получения морфологической формы соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

Форма А

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[046] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму А соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[047] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму А соединения № 1.

[048] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$ и $17,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$ и $17,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, 4,8, 5,6 и 17,6 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[049] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы А дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном

из $9,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $9,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $9,6$, $20,0$ и $24,6$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[050] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы А дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $9,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $9,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $9,6$, $20,0$ и $24,6$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[051] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы А дополнительно содержит пики при $9,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $9,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $9,6$, $20,0$ и $24,6$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[052] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, $17,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $4,8$, $5,6$, $9,6$, $17,6$, $20,0$ и $24,6$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[053] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы А содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, $17,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $4,8$, $5,6$, $9,6$, $17,6$, $20,0$ и $24,6$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[054] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы А содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, $17,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $4,8$, $5,6$, $9,6$, $17,6$, $20,0$ и $24,6$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[055] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы А содержит пики при $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, $17,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $4,8$, $5,6$, $9,6$, $17,6$, $20,0$ и $24,6$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[056] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 1.

[057] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 1: Перечень пиков XRPD для формы А

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
4,826°	18,29667 Å	1228,33	1318,10	100,0%
5,610°	15,74120 Å	378,693	476,492	30,8%
9,638°	9,16911 Å	359,507	453,714	29,3%
11,229°	7,87356 Å	27,8107	130,954	2,3%
13,073°	6,76695 Å	80,4758	213,889	6,6%
13,896°	6,36787 Å	95,5909	239,469	7,8%
14,427°	6,13470 Å	94,0017	242,001	7,7%
15,361°	5,76358 Å	91,6297	255,322	7,5%
15,936°	5,55688 Å	96,7157	273,132	7,9%
16,950°	5,22667 Å	76,8431	269,809	6,3%
17,628°	5,02704 Å	460,999	660,840	37,5%
20,038°	4,42771 Å	138,461	370,000	11,3%
20,742°	4,27888 Å	56,2575	293,460	4,6%
21,819°	4,07011 Å	135,921	374,773	11,1%
22,475°	3,95268 Å	74,7631	310,463	6,1%
23,388°	3,80054 Å	47,3292	279,684	3,9%
24,225°	3,67109 Å	96,1923	331,515	7,8%
24,648°	3,60899 Å	142,917	377,790	11,6%
27,040°	3,29486 Å	43,3253	251,909	3,5%
27,829°	3,20327 Å	35,1582	225,962	2,9%
37,157°	2,41776 Å	31,0024	156,575	2,5%

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[058] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 76 ± 20 , 141 ± 20 , 156 ± 20 и 170 ± 20 °С (например, 76 ± 10 , 141 ± 10 , 156 ± 10 и 170 ± 10 °С (например, 76 ± 5 , 141 ± 5 , 156 ± 5 и 170 ± 5 °С (например, 76 ± 4 , 141 ± 4 , 156 ± 4 и 170 ± 4 °С (например, 76 ± 3 , 141 ± 3 , 156 ± 3 и 170 ± 3 °С (например, 76 ± 2 , 141 ± 2 , 156 ± 2 и 170 ± 2 °С (например, 76 ± 1 , 141 ± 1 , 156 ± 1 и 170 ± 1 °С (например, $76 \pm 0,5$, $141 \pm 0,5$, $156 \pm 0,5$ и $170 \pm 0,5$ °С)))))).

[059] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере два эндотермических пика, выбранных из 76 ± 20 , 141 ± 20 , 156 ± 20 и 170 ± 20 °С (например, 76 ± 10 , 141 ± 10 , 156 ± 10 и 170 ± 10 °С (например, 76 ± 5 , 141 ± 5 , 156 ± 5 и 170 ± 5 °С (например, 76 ± 4 , 141 ± 4 , 156 ± 4 и 170 ± 4 °С (например, 76 ± 3 , 141 ± 3 , 156 ± 3 и 170 ± 3 °С (например, 76 ± 2 , 141 ± 2 , 156 ± 2 и 170 ± 2 °С (например, 76 ± 1 , 141 ± 1 , 156 ± 1 и 170 ± 1 °С (например, $76 \pm 0,5$, $141 \pm 0,5$, $156 \pm 0,5$ и $170 \pm 0,5$ °С)))))).

[060] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере три эндотермических пика, выбранных из 76 ± 20 , 141 ± 20 ,

156 ± 20 и 170 ± 20 °С (например, 76 ± 10, 141 ± 10, 156 ± 10 и 170 ± 10 °С (например, 76 ± 5, 141 ± 5, 156 ± 5 и 170 ± 5 °С (например, 76 ± 4, 141 ± 4, 156 ± 4 и 170 ± 4 °С (например, 76 ± 3, 141 ± 3, 156 ± 3 и 170 ± 3 °С (например, 76 ± 2, 141 ± 2, 156 ± 2 и 170 ± 2 °С (например, 76 ± 1, 141 ± 1, 156 ± 1 и 170 ± 1 °С (например, 76 ± 0,5, 141 ± 0,5, 156 ± 0,5 и 170 ± 0,5 °С))))))))).

[061] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики при 76 ± 20, 141 ± 20, 156 ± 20 и 170 ± 20 °С (например, 76 ± 10, 141 ± 10, 156 ± 10 и 170 ± 10 °С (например, 76 ± 5, 141 ± 5, 156 ± 5 и 170 ± 5 °С (например, 76 ± 4, 141 ± 4, 156 ± 4 и 170 ± 4 °С (например, 76 ± 3, 141 ± 3, 156 ± 3 и 170 ± 3 °С (например, 76 ± 2, 141 ± 2, 156 ± 2 и 170 ± 2 °С (например, 76 ± 1, 141 ± 1, 156 ± 1 и 170 ± 1 °С (например, 76 ± 0,5, 141 ± 0,5, 156 ± 0,5 и 170 ± 0,5 °С))))))))).

[062] В некоторых вариантах реализации форма А характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 76 °С. В некоторых вариантах реализации форма А соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 141 °С. В некоторых вариантах реализации форма А соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 156 °С. В некоторых вариантах реализации форма А соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 170 °С.

Характеристики термогравиметрического анализа (ТГА)

[063] В некоторых вариантах реализации форма А демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 1 до 3% при температуре от примерно 28 ± 20 °С (например, 28 ± 10 °С (например, 28 ± 5 °С (например, 28 ± 4 °С (например, 28 ± 3 °С (например, 28 ± 2 °С (например, 28 ± 1 °С (например, 28 ± 0,5 °С)))))))) до примерно 130 ± 20 °С (например, 130 ± 10 °С (например, 130 ± 5 °С (например, 130 ± 4 °С (например, 130 ± 3 °С (например, 130 ± 2 °С (например, 130 ± 1 °С (например, 150 ± 0,5 °С)))))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[064] В некоторых вариантах реализации форма А демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 2,2%, при температуре от примерно 28 °С до примерно 130 °С согласно измерениям посредством ТГА.

Форма В

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[065] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму В соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[066] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму В соединения № 1.

[067] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма В»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $6,5\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$ и $18,6\pm 0,2$ °2 θ (например, $6,5\pm 0,1$, $16,7\pm 0,1$ и $18,6\pm 0,1$ °2 θ (например, $6,5$, $16,7$ и $18,6$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[068] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы В дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $3,2\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$ и $17,7\pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2\pm 0,1$, $13,4\pm 0,1$ и $17,7\pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $13,4$ и $17,7$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[069] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы В дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $3,2\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$ и $17,7\pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2\pm 0,1$, $13,4\pm 0,1$ и $17,7\pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $13,4$ и $17,7$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[070] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы В дополнительно содержит пики при $3,2\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$ и $17,7\pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2\pm 0,1$, $13,4\pm 0,1$ и $17,7\pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $13,4$ и $17,7$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[071] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма В»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $3,2\pm 0,2$, $6,5\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$ и $18,6\pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2\pm 0,1$, $6,5\pm 0,1$, $13,4\pm 0,1$, $16,7\pm 0,1$, $17,7\pm 0,1$ и $18,6\pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $6,5$, $13,4$, $16,7$, $17,7$ и $18,6$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[072] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы В содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $3,2\pm 0,2$, $6,5\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$ и $18,6\pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2\pm 0,1$, $6,5\pm 0,1$, $13,4\pm 0,1$, $16,7\pm 0,1$, $17,7\pm 0,1$ и $18,6\pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $6,5$, $13,4$, $16,7$, $17,7$ и $18,6$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[073] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы В содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $3,2\pm 0,2$, $6,5\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$ и $18,6\pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2\pm 0,1$, $6,5\pm 0,1$, $13,4\pm 0,1$, $16,7\pm 0,1$, $17,7\pm 0,1$ и $18,6\pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $6,5$, $13,4$, $16,7$, $17,7$ и $18,6$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[074] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы В содержит пики при $3,2\pm 0,2$, $6,5\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$ и $18,6\pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2\pm 0,1$,

6,5±0,1, 13,4±0,1, 16,7±0,1, 17,7±0,1 и 18,6±0,1 °2θ (например, 3,2, 6,5, 13,4, 16,7, 17,7 и 18,6 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[075] В некоторых вариантах реализации форма В характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 2.

[076] В некоторых вариантах реализации форма В характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 2: Перечень пиков XRPD для формы В

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
3,218°	27,43768 Å	97,1737	230,199	51,6%
5,339°	16,53828 Å	51,3732	108,372	27,3%
6,460°	13,67139 Å	142,552	204,055	75,7%
9,252°	9,55124 Å	62,9430	130,725	33,4%
12,360°	7,15525 Å	49,9792	128,380	26,5%
13,423°	6,59100 Å	81,3251	162,990	43,2%
14,462°	6,11985 Å	32,0142	113,000	17,0%
16,710°	5,30119 Å	147,920	246,209	78,5%
17,689°	5,00999 Å	121,028	225,974	64,2%
18,616°	4,76251 Å	188,420	296,540	100,0%
20,179°	4,39696 Å	49,6301	158,829	26,3%
24,520°	3,62757 Å	47,4184	153,251	25,2%

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[077] В некоторых вариантах реализации форма В соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 155 ± 20 и 176 ± 20 °С (например, 155 ± 10 и 176 ± 10 °С (например, 155 ± 5 и 176 ± 5 °С (например, 155 ± 4 и 176 ± 4 °С (например, 155 ± 3 и 176 ± 3 °С (например, 155 ± 2 и 176 ± 2 °С (например, 155 ± 1 и 176 ± 1 °С (например, 155 ± 0,5 и 176 ± 0,5 °С))))))))).

[078] В некоторых вариантах реализации форма В соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики при 155 ± 20 и 176 ± 20 °С (например, 155 ± 10 и 176 ± 10 °С (например, 155 ± 5 и 176 ± 5 °С (например, 155 ± 4 и 176 ± 4 °С (например, 155 ± 3 и 176 ± 3 °С (например, 155 ± 2 и 176 ± 2 °С (например, 155 ± 1 и 176 ± 1 °С (например, 155 ± 0,5 и 176 ± 0,5 °С))))))))).

[079] В некоторых вариантах реализации форма В соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 155 °С. В некоторых вариантах

реализации форма В соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 176 °С.

Характеристики термогравиметрического анализа (ТГА)

[080] В некоторых вариантах реализации форма В соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 1 до 3% при температуре от примерно 35 ± 20 °С (например, 35 ± 10 °С (например, 35 ± 5 °С (например, 35 ± 4 °С (например, 35 ± 3 °С (например, 35 ± 2 °С (например, 35 ± 1 °С (например, 35 ± 0,5 °С)))))) до примерно 150 ± 20 °С (например, 150 ± 10 °С (например, 150 ± 5 °С (например, 150 ± 4 °С (например, 150 ± 3 °С (например, 150 ± 2 °С (например, 150 ± 1 °С (например, 150 ± 0,5 °С)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[081] В некоторых вариантах реализации форма В соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 1,5%, при температуре от примерно 35 °С до примерно 150 °С согласно измерениям посредством ТГА.

Форма С

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[082] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму С соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[083] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму С соединения № 1.

[084] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма С»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при 16,1±0,2, 16,7±0,2 и 19,1±0,2 °2θ (например, 16,1±0,1, 16,7±0,1 и 19,1±0,1 °2θ (например, 16,1, 16,7 и 19,1 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[085] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы С дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из 4,0±0,2, 12,6±0,2 и 14,1±0,2 °2θ (например, 4,0±0,1, 12,6±0,1 и 14,1±0,1 °2θ (например, 4,0, 12,6 и 14,1 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[086] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы С дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из 4,0±0,2, 12,6±0,2 и 14,1±0,2 °2θ (например, 4,0±0,1, 12,6±0,1 и 14,1±0,1 °2θ (например, 4,0, 12,6 и 14,1 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[087] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы С дополнительно содержит пики при $4,0\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$ и $14,1\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0\pm 0,1$, $12,6\pm 0,1$ и $14,1\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $12,6$ и $14,1$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[088] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма С»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,0\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$ и $19,1\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0\pm 0,1$, $12,6\pm 0,1$, $14,1\pm 0,1$, $16,1\pm 0,1$, $16,7\pm 0,1$ и $19,1\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $12,6$, $14,1$, $16,1$, $16,7$ и $19,1$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[089] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы С содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $4,0\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$ и $19,1\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0\pm 0,1$, $12,6\pm 0,1$, $14,1\pm 0,1$, $16,1\pm 0,1$, $16,7\pm 0,1$ и $19,1\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $12,6$, $14,1$, $16,1$, $16,7$ и $19,1$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[090] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы С содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $4,0\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$ и $19,1\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0\pm 0,1$, $12,6\pm 0,1$, $14,1\pm 0,1$, $16,1\pm 0,1$, $16,7\pm 0,1$ и $19,1\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $12,6$, $14,1$, $16,1$, $16,7$ и $19,1$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[091] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы С содержит пики при $4,0\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$ и $19,1\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0\pm 0,1$, $12,6\pm 0,1$, $14,1\pm 0,1$, $16,1\pm 0,1$, $16,7\pm 0,1$ и $19,1\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $12,6$, $14,1$, $16,1$, $16,7$ и $19,1$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[092] В некоторых вариантах реализации форма С характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 3.

[093] В некоторых вариантах реализации форма С характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 3: Перечень пиков XRPD для формы С

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
3 170°	27,84797 Å	357,930	582,542	16,1%
4,007°	22,03308 Å	1064,20	1271,82	47,9%
4,792°	18,42464 Å	387,461	589,584	17,4%
5,413°	16,31162 Å	153,789	357,464	6,9%
6,059°	14,57441 Å	367,209	572,881	16,5%
6,294°	14,03053 Å	447,047	653,867	20,1%

7,160°	12,33580 Å	948,205	1154,38	42,7%
7,903°	11,17780 Å	292,347	491,842	13,2%
8,139°	10,85462 Å	703,897	900,093	31,7%
9,544°	9,25958 Å	286,580	489,354	12,9%
9,894°	8,93263 Å	507,211	719,206	22,8%
10,520°	8,40217 Å	345,232	570,588	15,5%
10,854°	8,14451 Å	223,689	454,525	10,1%
11,839°	7,46925 Å	1 71,464	432,989	7,7%
12,062°	7,33153 Å	205,918	479,445	9,3%
12,597°	7,02155 Å	969,853	1270,06	43,7%
12,946°	6,83288 Å	709,879	1025,93	32,0%
13 202°	6,70074 Å	287,118	614,000	12,9%
13,679°	6,46821 Å	598,928	944,172	27,0%
14,075°	6,28717 Å	1023,14	1381,85	46,1%
14,677°	6,03065 Å	231,660	607,779	10,4%
15,067°	5,87541 Å	707,199	1092,61	31,8%
15,677°	5,64830 Å	330,618	727,436	14,9%
16,098°	5,50136 Å	2221,33	2623,81	100,0%
16,738°	5,29250 Å	1097,36	1504,95	49,4%
17,636°	5,02504 Å	224,212	644,759	10,1%
18,132°	4,88851 Å	510,222	952,564	23,0%
18,577°	4,77246 Å	569,958	1029,67	25,7%
19,097°	4,64356 Å	1205,14	1682,60	54,3%
19,767°	4,48775 Å	429,911	926,136	19,4%
20,306°	4,36978 Å	401,569	909,557	18,1%
21,051°	4,21681 Å	311,749	831,092	14,0%
22,10°	4,01861 Å	429,315	955,000	19,3%
22,489°	3,95034 Å	451,995	977,165	20,3%
24,401°	3,64496 Å	290,060	805,974	13,1%
24,681°	3,60417 Å	150,508	663,501	6,8%
25,132°	3,54054 Å	159,741	666,354	7,2%
25,593°	3,47784 Å	233,972	731,913	10,5%
25,959°	3,42968 Å	179,644	669,153	8,1%
26,821°	3,32127 Å	258,646	722,823	11,6%
28,048°	3,17880 Å	72,9125	491,757	3,3%
28,399°	3,14030 Å	128,269	533,637	5,8%
28,816°	3,09575 Å	319,692	707,389	14,4%
36,865°	2,43623 Å	46,6316	353,792	2,1%
38,041°	2,36358 Å	69,9863	402,336	3,2%

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[094] В некоторых вариантах реализации форма С соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 181 ± 20 °С (например, 181 ± 10 °С (например, 181 ± 5 °С (например, 181 ± 4 °С (например, 181 ± 3 °С (например, 181 ± 2 °С (например, 181 ± 1 °С (например, $181 \pm 0,5$ °С))))))))).

[095] В некоторых вариантах реализации форма С соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 181 °С.

Характеристики термогравиметрического анализа (ТГА)

[096] В некоторых вариантах реализации форма С соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 1 до 3% при температуре от примерно 28 ± 20 °С (например, 28 ± 10 °С (например, 28 ± 5 °С (например, 28 ± 4 °С (например, 28 ± 3 °С (например, 28 ± 2 °С (например, 28 ± 1 °С (например, $28 \pm 0,5$ °С)))))) до примерно 170 ± 20 °С (например, 170 ± 10 °С (например, 170 ± 5 °С (например, 170 ± 4 °С (например, 170 ± 3 °С (например, 170 ± 2 °С (например, 170 ± 1 °С (например, $170 \pm 0,5$ °С)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[097] В некоторых вариантах реализации форма С соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 1,3%, при температуре от примерно 28 °С до примерно 170 °С согласно измерениям посредством ТГА.

Форма D*Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)*

[098] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму D соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[099] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму D сольвата с диоксаном соединения № 1.

[0100] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму D соединения № 1.

[0101] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма D»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $15,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,3 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$ и $23,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,3$, $19,3$ и $23,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0102] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы D дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $5,4 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$ и $18,8 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $9,7 \pm 0,1$ и $18,8 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$ и $18,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0103] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы D дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $5,4 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$ и $18,8 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $9,7 \pm 0,1$ и $18,8 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$ и $18,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0104] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы D дополнительно содержит пики при $5,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$ и $18,8\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4\pm 0,1$, $9,7\pm 0,1$ и $18,8\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$ и $18,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0105] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма D»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$ и $23,5\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4\pm 0,1$, $9,7\pm 0,1$, $15,3\pm 0,1$, $18,8\pm 0,1$, $19,3\pm 0,1$ и $23,5\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$, $15,3$, $18,8$, $19,3$ и $23,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0106] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы D содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $5,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$ и $23,5\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4\pm 0,1$, $9,7\pm 0,1$, $15,3\pm 0,1$, $18,8\pm 0,1$, $19,3\pm 0,1$ и $23,5\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$, $15,3$, $18,8$, $19,3$ и $23,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0107] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы D содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $5,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$ и $23,5\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4\pm 0,1$, $9,7\pm 0,1$, $15,3\pm 0,1$, $18,8\pm 0,1$, $19,3\pm 0,1$ и $23,5\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$, $15,3$, $18,8$, $19,3$ и $23,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0108] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы D содержит пики при $5,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$ и $23,5\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4\pm 0,1$, $9,7\pm 0,1$, $15,3\pm 0,1$, $18,8\pm 0,1$, $19,3\pm 0,1$ и $23,5\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$, $15,3$, $18,8$, $19,3$ и $23,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0109] В некоторых вариантах реализации форма D характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 4.

[0110] В некоторых вариантах реализации форма D характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 4: Перечень пиков XRPD для формы D

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
4,702°	18,77746 Å	30,1557	84,3211	2,4%
5,412°	16,31621 Å	784,872	843,169	62,5%
8,720°	10,13200 Å	148,836	213,336	11,9%
9,690°	9,12049 Å	998,716	1068,22	79,5%
10,801°	8,18440 Å	255,468	329,066	20,3%
12,030°	7,35071 Å	23,7614	102,958	1,9%

13,016°	6,79615 Å	554,186	634,824	44,1%
13,628°	6,49250 Å	81,9099	163,217	6,5%
14,614°	6,05667 Å	38,5626	121,948	3,1%
15,293°	5,78923 Å	1255,81	1341,87	100,0%
16,119°	5 49424 Å	201,064	285,292	16,0%
17,412°	5,08899 Å	762,908	850,085	60,8%
18,821°	4,71119 Å	801,267	902,764	63,8%
19,275°	4,60112 Å	1248,63	1354,41	99,4%
19,810°	4,47800 Å	152,362	261,000	12,1%
20,476°	4,33385 Å	156,016	264,940	12,4%
20,879°	4,25121 Å	425,760	533,093	33,9%
21,381°	4,15254 Å	144,283	247,774	11,5%
21,526°	4,12485 Å	120,235	222,228	9,6%
22,048°	4,02831 Å	65,4613	164,482	5,2%
22,627°	3,92653 Å	144,110	247,670	11,5%
22,948°	3,87236 Å	70,7758	175,668	5,6%
23,526°	3,77844 Å	1055,99	1161,15	84,1%
23,938°	3,71444 Å	291,862	395,549	23,2%
24,521°	3,62739 Å	176,481	275,692	14,1%
25,401°	3,50372 Å	101,968	194,037	8,1%
26,165°	3,40314 Å	64,3114	162,588	5,1%
26,695°	3,33666 Å	326,096	425,871	26,0%
27,125°	3,28478 Å	457,765	557,060	36,5%
27,652°	3,22342 Å	77,1460	173,784	6,1%
28,396°	3,14060 Å	139,586	232,375	11,1%
29,033°	3,07306 Å	136,763	224,989	10,9%
29,362°	3,03945 Å	130,993	215,569	10,4%
30,549°	2,92397 Å	269,811	354,142	21,5%
31,294°	2,85600 Å	132,317	222,125	10,5%
32,092°	2,78684 Å	29,6543	120,281	2,4%
33,082°	2,70566 Å	56,7468	140,525	4,5%
33,996°	2,63499 Å	47,7918	131,253	3,8%
34,702°	2,58293 Å	115,373	201,136	9,2%
36,108°	2,48555 Å	43,9781	131,369	3,5%
37,103°	2,42113 Å	54,6017	145,826	4,3%
37,300°	2,40882 Å	91,6780	182,700	7,3%
37,709°	2,38362 Å	112,413	202,000	9,0%
38,074°	2,36158 Å	79,5797	166,722	6,3%
39,272°	2,29229 Å	53,2502	155,000	4,2%
39,670°	2,27016 Å	38,1215	148,239	3,0%

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[0111] В некоторых вариантах реализации форма D соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 128 ± 20 , 149 ± 20 и 175 ± 20 °С (например, 128 ± 10 , 149 ± 10 и 175 ± 10 °С (например, 128 ± 5 , 149 ± 5 и 175 ± 5 °С (например, 128 ± 4 , 149 ± 4 и 175 ± 4 °С (например, 128 ± 3 , 149 ± 3 и 175 ± 3 °С (например, 128 ± 2 , 149 ± 2 и 175 ± 2 °С

(например, 128 ± 1 , 149 ± 1 и 175 ± 1 °С (например, $128 \pm 0,5$, $149 \pm 0,5$ и $175 \pm 0,5$ °С)))))).

[0112] В некоторых вариантах реализации форма D соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере два эндотермических пика, выбранных из 128 ± 20 , 149 ± 20 и 175 ± 20 °С (например, 128 ± 10 , 149 ± 10 и 175 ± 10 °С (например, 128 ± 5 , 149 ± 5 и 175 ± 5 °С (например, 128 ± 4 , 149 ± 4 и 175 ± 4 °С (например, 128 ± 3 , 149 ± 3 и 175 ± 3 °С (например, 128 ± 2 , 149 ± 2 и 175 ± 2 °С (например, 128 ± 1 , 149 ± 1 и 175 ± 1 °С (например, $128 \pm 0,5$, $149 \pm 0,5$ и $175 \pm 0,5$ °С)))))).

[0113] В некоторых вариантах реализации форма D соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики при 128 ± 20 , 149 ± 20 и 175 ± 20 °С (например, 128 ± 10 , 149 ± 10 и 175 ± 10 °С (например, 128 ± 5 , 149 ± 5 и 175 ± 5 °С (например, 128 ± 4 , 149 ± 4 и 175 ± 4 °С (например, 128 ± 3 , 149 ± 3 и 175 ± 3 °С (например, 128 ± 2 , 149 ± 2 и 175 ± 2 °С (например, 128 ± 1 , 149 ± 1 и 175 ± 1 °С (например, $128 \pm 0,5$, $149 \pm 0,5$ и $175 \pm 0,5$ °С)))))).

[0114] В некоторых вариантах реализации форма D соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 128 °С. В некоторых вариантах реализации форма D соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 149 °С. В некоторых вариантах реализации форма D соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 175 °С.

Характеристики термогравиметрического анализа (ТГА)

[0115] В некоторых вариантах реализации форма D соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 12 до 15% при температуре от примерно 33 ± 20 °С (например, 33 ± 10 °С (например, 33 ± 5 °С (например, 33 ± 4 °С (например, 33 ± 3 °С (например, 33 ± 2 °С (например, 33 ± 1 °С (например, $33 \pm 0,5$ °С)))))) до примерно 185 ± 20 °С (например, 185 ± 10 °С (например, 185 ± 5 °С (например, 185 ± 4 °С (например, 185 ± 3 °С (например, 185 ± 2 °С (например, 185 ± 1 °С (например, $185 \pm 0,5$ °С)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0116] В некоторых вариантах реализации форма D соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 13,8%, при температуре от примерно 33 °С до примерно 185 °С согласно измерениям посредством ТГА.

Форма E

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[0117] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму Е соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0118] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму Е соединения № 1.

[0119] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма Е»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $7,4 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$ и $16,3 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,4 \pm 0,1$, $15,8 \pm 0,1$ и $16,3 \pm 0,1$ °2 θ (например, $7,4$, $15,8$ и $16,3$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0120] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Е дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $13,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $13,3 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$ и $22,4 \pm 0,1$ °2 θ (например, $13,3$, $19,2$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0121] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Е дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $13,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $13,3 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$ и $22,4 \pm 0,1$ °2 θ (например, $13,3$, $19,2$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0122] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Е дополнительно содержит пики при $13,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $13,3 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$ и $22,4 \pm 0,1$ °2 θ (например, $13,3$, $19,2$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0123] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма Е»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $7,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,4 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $15,8 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$ и $22,4 \pm 0,1$ °2 θ (например, $7,4$, $13,3$, $15,8$, $16,3$, $19,2$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0124] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Е содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $7,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,4 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $15,8 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$ и $22,4 \pm 0,1$ °2 θ (например, $7,4$, $13,3$, $15,8$, $16,3$, $19,2$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0125] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Е содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $7,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и

22,4±0,2 °2θ (например, 7,4±0,1, 13,3±0,1, 15,8±0,1, 16,3±0,1, 19,2±0,1 и 22,4±0,1 °2θ (например, 7,4, 13,3, 15,8, 16,3, 19,2 и 22,4 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0126] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Е содержит пики при 7,4±0,2, 13,3±0,2, 15,8±0,2, 16,3±0,2, 19,2±0,2 и 22,4±0,2 °2θ (например, 7,4±0,1, 13,3±0,1, 15,8±0,1, 16,3±0,1, 19,2±0,1 и 22,4±0,1 °2θ (например, 7,4, 13,3, 15,8, 16,3, 19,2 и 22,4 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0127] В некоторых вариантах реализации форма Е характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 5.

[0128] В некоторых вариантах реализации форма Е характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 5: Перечень пиков XRPD для формы Е

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
3,334°	26,48068 Å	60,7883	149,952	27,0%
4,069°	21,69794 Å	129,298	205,142	57,4%
6,113°	14,44714 Å	71,1827	131,674	31,6%
7,394°	11,94611 Å	146,949	215,031	65,3%
7,672°	11,51440 Å	123,041	191,944	54,7%
10,060°	8,78552 Å	103,930	176,188	46,2%
10,515°	8,40646 Å	80,9248	153,318	35,9%
11,933°	7,41078 Å	37,9399	127,250	16,9%
12,785°	6,91863 Å	99,9288	200,068	44,4%
13,345°	6,62961 Å	144,086	249,832	64,0%
14,077°	6,28614 Å	128,605	239,890	57,1%
15,845°	5,58859 Å	179,813	308,546	79,9%
16,280°	5,44020 Å	225,129	360,121	100,0%
17,166°	5,16133 Å	83,9883	229,500	37,3%
17,314°	5,11770 Å	96,5873	243,560	42,9%
18,200°	4,87036 Å	61,3576	215,369	27,3%
19,165°	4,62726 Å	133,262	291,536	59,2%
20,182°	4,39641 Å	59,8528	219,278	26,6%
20,738°	4,27985 Å	66,4025	225,741	29,5%
22,416°	3,96312 Å	138,858	290,744	61,7%
23,554°	3,77410 Å	32,1467	172,790	14,3%
24,370°	3,64949 Å	106,952	244,421	47,5%
26,540°	3,35587 Å	65,8081	199,584	29,2%
28,946°	3,08211 Å	81,7087	196,469	36,3%

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[0129] В некоторых вариантах реализации форма Е соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 173 ± 20 °С (например, 173 ± 10 °С (например, 173 ± 5 °С (например, 173 ± 4 °С (например, 173 ± 3 °С (например, 173 ± 2 °С (например, 173 ± 1 °С (например, $173 \pm 0,5$ °С))))))))).

[0130] В некоторых вариантах реализации форма Е соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 173 °С.

Характеристики термогравиметрического анализа (ТГА)

[0131] В некоторых вариантах реализации форма Е соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 1 до 3% при температуре от примерно 34 ± 20 °С (например, 34 ± 10 °С (например, 34 ± 5 °С (например, 34 ± 4 °С (например, 34 ± 3 °С (например, 34 ± 2 °С (например, 34 ± 1 °С (например, $34 \pm 0,5$ °С)))))))) до примерно 165 ± 20 °С (например, 165 ± 10 °С (например, 165 ± 5 °С (например, 165 ± 4 °С (например, 165 ± 3 °С (например, 165 ± 2 °С (например, 165 ± 1 °С (например, $165 \pm 0,5$ °С)))))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0132] В некоторых вариантах реализации форма Е соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 1,3%, при температуре от примерно 34 °С до примерно 165 °С согласно измерениям посредством ТГА.

Форма F

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[0133] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму F соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0134] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму F гидрата соединения № 1.

[0135] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму F соединения № 1.

[0136] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма F»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $5,5 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$ и $21,9 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,5 \pm 0,1$, $16,4 \pm 0,1$ и $21,9 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,5$, $16,4$ и $21,9$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0137] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы F дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном

из $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$ и $15,2 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $7,2 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$ и $15,2 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $7,2$, $14,5$ и $15,2$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[0138] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы F дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$ и $15,2 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $7,2 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$ и $15,2 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $7,2$, $14,5$ и $15,2$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[0139] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы F дополнительно содержит пики при $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$ и $15,2 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $7,2 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$ и $15,2 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $7,2$, $14,5$ и $15,2$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[0140] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма F»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,5 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$ и $21,9 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $5,5 \pm 0,1$, $7,2 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $16,4 \pm 0,1$ и $21,9 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $5,5$, $7,2$, $14,5$, $15,2$, $16,4$ и $21,9$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[0141] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы F содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $5,5 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$ и $21,9 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $5,5 \pm 0,1$, $7,2 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $16,4 \pm 0,1$ и $21,9 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $5,5$, $7,2$, $14,5$, $15,2$, $16,4$ и $21,9$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[0142] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы F содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $5,5 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$ и $21,9 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $5,5 \pm 0,1$, $7,2 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $16,4 \pm 0,1$ и $21,9 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $5,5$, $7,2$, $14,5$, $15,2$, $16,4$ и $21,9$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[0143] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы F содержит пики при $5,5 \pm 0,2$, $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$ и $21,9 \pm 0,2$ ° 2θ (например, $5,5 \pm 0,1$, $7,2 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$, $15,2 \pm 0,1$, $16,4 \pm 0,1$ и $21,9 \pm 0,1$ ° 2θ (например, $5,5$, $7,2$, $14,5$, $15,2$, $16,4$ и $21,9$ ° 2θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

[0144] В некоторых вариантах реализации форма F характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 6.

[0145] В некоторых вариантах реализации форма F характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 6: Перечень пиков XRPD для формы F

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
4,295°	20,55794 Å	40,1211	181,791	0,7%
5,458°	16,18000 Å	5998,00	6162,82	100,0%
6,433°	13,72894 Å	68,3536	238,100	1,1%
6,713°	13,15731 Å	549,042	718,772	9,2%
7,241°	12,19829 Å	690,518	856,854	11,5%
8,650°	10,21383 Å	475,547	645,459	7,9%
10,586°	8,35001 Å	92,2115	288,902	1,5%
10,891°	8,11685 Å	59,4118	262,888	1,0%
11,403°	7,75351 Å	194,422	406,002	3,2%
12,936°	6,83825 Å	94,7915	342,217	1,6%
13,436°	6,58497 Å	75,7246	344,086	1,3%
14,334°	6,17423 Å	313,334	615,701	5,2%
14,489°	6,10859 Å	593,021	900,976	9,9%
15,196°	5,82598 Å	598,891	927,555	10,0%
15,717°	5,63398 Å	358,824	697,708	6,0%
16,368°	5,41108 Å	992,444	1338,10	16,5%
16,731°	5,29474 Å	362,416	708,934	6,0%
17,254°	5,13519 Å	432,549	776,669	7,2%
18,453°	4,80434 Å	375,913	730,094	6,3%
19,199°	4,61915 Å	483,959	870,248	8,1%
20,322°	4,36633 Å	560,880	978,923	9,4%
21,039°	4,21926 Å	182,979	610,892	3,1%
21,039°	4,21926 Å	182,979	610,892	3,1%
21,874°	4,06000 Å	1354,61	1783,84	22,6%
22,161°	4,00809 Å	314,617	741,756	5,2%
22,950°	3,87209 Å	401,259	815,988	6,7%
23,498°	3,78297 Å	97,348	497,463	1,6%
23,731°	3,74637 Å	250,917	643,699	4,2%
24,122°	3,68644 Å	108,573	486,732	1,8%
24,393°	3,64610 Å	195,370	562,001	3,3%
25,616°	3,47473 Å	300,281	649,638	5,0%
26,305°	3,38532 Å	443,078	795,351	7,4%
27,388°	3,25388 Å	381,573	723,328	6,4%
27,873°	3,19834 Å	139,668	470,721	2,3%
28,826°	3,09473 Å	242,246	541,486	4,0%
29,150°	3,06103 Å	126,854	412,000	2,1%
30,559°	2,92299 Å	71,0635	331,967	1,2%
33,129°	2,70191 Å	165,982	437,941	2,8%
33,867°	2,64474 Å	116,374	387,747	1,9%
36,256°	2,47572 Å	103,703	353,415	1,7%
38,649°	2,32775 Å	92,3595	344,570	1,5%
39,089°	2,30259 Å	88,1898	349,817	1,5%

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[0146] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении

температуры, выбранном из 48 ± 20 , 80 ± 20 , 146 ± 20 и 174 ± 20 °C (например, 48 ± 10 , 80 ± 10 , 146 ± 10 и 174 ± 10 °C (например, 48 ± 5 , 80 ± 5 , 146 ± 5 и 174 ± 5 °C (например, 48 ± 4 , 80 ± 4 , 146 ± 4 и 174 ± 4 °C (например, 48 ± 3 , 80 ± 3 , 146 ± 3 и 174 ± 3 °C (например, 48 ± 2 , 80 ± 2 , 146 ± 2 и 174 ± 2 °C (например, 48 ± 1 , 80 ± 1 , 146 ± 1 и 174 ± 1 °C (например, $48 \pm 0,5$, $80 \pm 0,5$, $146 \pm 0,5$ и $174 \pm 0,5$ °C)))))).

[0147] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере два эндотермических пика, выбранных из 48 ± 20 , 80 ± 20 , 146 ± 20 и 174 ± 20 °C (например, 48 ± 10 , 80 ± 10 , 146 ± 10 и 174 ± 10 °C (например, 48 ± 5 , 80 ± 5 , 146 ± 5 и 174 ± 5 °C (например, 48 ± 4 , 80 ± 4 , 146 ± 4 и 174 ± 4 °C (например, 48 ± 3 , 80 ± 3 , 146 ± 3 и 174 ± 3 °C (например, 48 ± 2 , 80 ± 2 , 146 ± 2 и 174 ± 2 °C (например, 48 ± 1 , 80 ± 1 , 146 ± 1 и 174 ± 1 °C (например, $48 \pm 0,5$, $80 \pm 0,5$, $146 \pm 0,5$ и $174 \pm 0,5$ °C)))))).

[0148] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере три эндотермических пика, выбранных из 48 ± 20 , 80 ± 20 , 146 ± 20 и 174 ± 20 °C (например, 48 ± 10 , 80 ± 10 , 146 ± 10 и 174 ± 10 °C (например, 48 ± 5 , 80 ± 5 , 146 ± 5 и 174 ± 5 °C (например, 48 ± 4 , 80 ± 4 , 146 ± 4 и 174 ± 4 °C (например, 48 ± 3 , 80 ± 3 , 146 ± 3 и 174 ± 3 °C (например, 48 ± 2 , 80 ± 2 , 146 ± 2 и 174 ± 2 °C (например, 48 ± 1 , 80 ± 1 , 146 ± 1 и 174 ± 1 °C (например, $48 \pm 0,5$, $80 \pm 0,5$, $146 \pm 0,5$ и $174 \pm 0,5$ °C)))))).

[0149] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики при 48 ± 20 , 80 ± 20 , 146 ± 20 и 174 ± 20 °C (например, 48 ± 10 , 80 ± 10 , 146 ± 10 и 174 ± 10 °C (например, 48 ± 5 , 80 ± 5 , 146 ± 5 и 174 ± 5 °C (например, 48 ± 4 , 80 ± 4 , 146 ± 4 и 174 ± 4 °C (например, 48 ± 3 , 80 ± 3 , 146 ± 3 и 174 ± 3 °C (например, 48 ± 2 , 80 ± 2 , 146 ± 2 и 174 ± 2 °C (например, 48 ± 1 , 80 ± 1 , 146 ± 1 и 174 ± 1 °C (например, $48 \pm 0,5$, $80 \pm 0,5$, $146 \pm 0,5$ и $174 \pm 0,5$ °C)))))).

[0150] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 48 °C. В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 80 °C. В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 144 °C. В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 146 °C. В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 174 °C.

Характеристики термогравиметрического анализа (ТГА)

[0151] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 2 до 5%, при температуре от примерно 33 ± 20 °C (например, 33 ± 10 °C (например, 33 ± 5 °C (например, 33 ± 4 °C (например, 33 ± 3 °C (например, 33 ± 2 °C (например, 33 ± 1 °C (например, $33 \pm 0,5$ °C)))))) до примерно 55 ± 20 °C (например, 55 ± 10 °C (например, 55 ± 5 °C (например, 55 ± 4 °C (например, 55 ± 3 °C (например, 55 ± 2 °C (например, 55 ± 1 °C (например, $55 \pm 0,5$ °C)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0152] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 3,8%, при температуре от примерно 33 °C до примерно 55 °C согласно измерениям посредством ТГА.

[0153] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 1 до 4% при температуре от примерно 55 ± 20 °C (например, 55 ± 10 °C (например, 55 ± 5 °C (например, 55 ± 4 °C (например, 55 ± 3 °C (например, 55 ± 2 °C (например, 55 ± 1 °C (например, $55 \pm 0,5$ °C)))))) до примерно 100 ± 20 °C (например, 100 ± 10 °C (например, 100 ± 5 °C (например, 100 ± 4 °C (например, 100 ± 3 °C (например, 100 ± 2 °C (например, 100 ± 1 °C (например, $100 \pm 0,5$ °C)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0154] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 2,7%, при температуре от примерно 55 °C до примерно 100 °C согласно измерениям посредством ТГА.

[0155] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 2 до 8% при температуре от примерно 33 ± 20 °C (например, 33 ± 10 °C (например, 33 ± 5 °C (например, 33 ± 4 °C (например, 33 ± 3 °C (например, 33 ± 2 °C (например, 33 ± 1 °C (например, $33 \pm 0,5$ °C)))))) до примерно 100 ± 20 °C (например, 100 ± 10 °C (например, 100 ± 5 °C (например, 100 ± 4 °C (например, 100 ± 3 °C (например, 100 ± 2 °C (например, 100 ± 1 °C (например, $100 \pm 0,5$ °C)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0156] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 6,5%, при температуре от примерно 33 °C до примерно 100 °C согласно измерениям посредством ТГА.

[0157] В некоторых вариантах реализации форма F соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 3,7%, при температуре от примерно 33 °C до примерно 100 °C согласно измерениям посредством ТГА.

Форма G

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[0158] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму G соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0159] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму G соединения № 1.

[0160] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма G»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $4,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$ и $16,0 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0 \pm 0,1$, $5,3 \pm 0,1$ и $16,0 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $5,3$ и $16,0$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0161] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы G дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $7,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,2 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,1 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,2 \pm 0,1$ °2 θ (например, $7,1$, $16,7$ и $19,2$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0162] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы G дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $7,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,2 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,1 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,2 \pm 0,1$ °2 θ (например, $7,1$, $16,7$ и $19,2$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0163] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы G дополнительно содержит пики при $7,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,2 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,1 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,2 \pm 0,1$ °2 θ (например, $7,1$, $16,7$ и $19,2$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0164] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма G»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,2 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0 \pm 0,1$, $5,3 \pm 0,1$, $7,1 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,2 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $5,3$, $7,1$, $16,0$, $16,7$ и $19,2$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0165] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы G содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $4,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,2 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0 \pm 0,1$, $5,3 \pm 0,1$, $7,1 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,2 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $5,3$, $7,1$, $16,0$, $16,7$ и $19,2$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0166] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы G содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $4,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и

19,2±0,2 °2θ (например, 4,0±0,1, 5,3±0,1, 7,1±0,1, 16,0±0,1, 16,7±0,1 и 19,2±0,1 °2θ (например, 4,0, 5,3, 7,1, 16,0, 16,7 и 19,2 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0167] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы G содержит пики при 4,0±0,2, 5,3±0,2, 7,1±0,2, 16,0±0,2, 16,7±0,2 и 19,2±0,2 °2θ (например, 4,0±0,1, 5,3±0,1, 7,1±0,1, 16,0±0,1, 16,7±0,1 и 19,2±0,1 °2θ (например, 4,0, 5,3, 7,1, 16,0, 16,7 и 19,2 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0168] В некоторых вариантах реализации форма G характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 7.

[0169] В некоторых вариантах реализации форма G характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 7: Перечень пиков XRPD для формы G

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
4,046°	21,82289 Å	73,3860	128,843	36,3%
4,783°	18,46200 Å	42,0186	99,7441	20,8%
5,325°	16,58167 Å	202,262	262,643	100,0%
7,134°	12,38174 Å	58,1103	120,371	28,7%
8,153°	10,83555 Å	38,1599	96,7500	18,9%
14,044°	6,30089 Å	46,4590	132,102	23,0%
16,045°	5,51932 Å	125,382	212,028	62,0%
16,657°	5,31804 Å	51,3215	135,982	25,4%
18,126°	4,89028 Å	37,3803	122,398	18,5%
19,177°	4,62457 Å	61,1202	148,378	30,2%

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[0170] В некоторых вариантах реализации форма G соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 34 ± 20, 175 ± 20 и 182 ± 20 °С (например, 34 ± 10, 175 ± 10 и 182 ± 10 °С (например, 34 ± 5, 175 ± 5 и 182 ± 5 °С (например, 34 ± 4, 175 ± 4 и 182 ± 4 °С (например, 34 ± 3, 175 ± 3 и 182 ± 3 °С (например, 34 ± 2, 175 ± 2 и 182 ± 2 °С (например, 34 ± 1, 175 ± 1 и 182 ± 1 °С (например, 34 ± 0,5, 175 ± 0,5 и 182 ± 0,5 °С)))))))).

[0171] В некоторых вариантах реализации форма G соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере два эндотермических пика, выбранных из 34 ± 20, 175 ± 20 и 182 ± 20 °С (например, 34 ± 10, 175 ± 10 и 182 ± 10 °С (например, 34 ± 5, 175 ± 5 и 182 ± 5 °С (например, 34 ± 4, 175 ± 4 и 182 ± 4 °С (например, 34 ± 3, 175 ± 3 и 182 ± 3

°C (например, 34 ± 2 , 175 ± 2 и 182 ± 2 °C (например, 34 ± 1 , 175 ± 1 и 182 ± 1 °C (например, $34 \pm 0,5$, $175 \pm 0,5$ и $182 \pm 0,5$ °C)))))).

[0172] В некоторых вариантах реализации форма G соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики при 34 ± 20 , 175 ± 20 и 182 ± 20 °C (например, 34 ± 10 , 175 ± 10 и 182 ± 10 °C (например, 34 ± 5 , 175 ± 5 и 182 ± 5 °C (например, 34 ± 4 , 175 ± 4 и 182 ± 4 °C (например, 34 ± 3 , 175 ± 3 и 182 ± 3 °C (например, 34 ± 2 , 175 ± 2 и 182 ± 2 °C (например, 34 ± 1 , 175 ± 1 и 182 ± 1 °C (например, $34 \pm 0,5$, $175 \pm 0,5$ и $182 \pm 0,5$ °C)))))).

[0173] В некоторых вариантах реализации форма G соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 34 °C. В некоторых вариантах реализации форма G соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 175 °C. В некоторых вариантах реализации форма G соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 182 °C.

Характеристики термогравиметрического анализа (ТГА)

[0174] В некоторых вариантах реализации форма G соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 2 до 5% при температуре от примерно 33 ± 20 °C (например, 33 ± 10 °C (например, 33 ± 5 °C (например, 33 ± 4 °C (например, 33 ± 3 °C (например, 33 ± 2 °C (например, 33 ± 1 °C (например, $33 \pm 0,5$ °C)))))) до примерно 100 ± 20 °C (например, 100 ± 10 °C (например, 100 ± 5 °C (например, 100 ± 4 °C (например, 100 ± 3 °C (например, 100 ± 2 °C (например, 100 ± 1 °C (например, $100 \pm 0,5$ °C)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0175] В некоторых вариантах реализации форма G соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 3,4%, при температуре от примерно 33 °C до примерно 100 °C согласно измерениям посредством ТГА.

Форма Н

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[0176] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму Н соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0177] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму Н соединения № 1.

[0178] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма Н»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD»)

дифрактограммой, содержащей пики при $4,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$ и $17,0\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,6\pm 0,1$, $13,8\pm 0,1$ и $17,0\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,6$, $13,8$ и $17,0$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0179] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Н дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $5,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$ и $17,8\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,6\pm 0,1$, $8,6\pm 0,1$ и $17,8\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,6$, $8,6$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0180] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Н дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $5,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$ и $17,8\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,6\pm 0,1$, $8,6\pm 0,1$ и $17,8\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,6$, $8,6$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0181] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Н дополнительно содержит пики при $5,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$ и $17,8\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,6\pm 0,1$, $8,6\pm 0,1$ и $17,8\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,6$, $8,6$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0182] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма Н»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,6\pm 0,2$, $5,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$ и $17,8\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,6\pm 0,1$, $5,6\pm 0,1$, $8,6\pm 0,1$, $13,8\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$ и $17,8\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,6$, $5,6$, $8,6$, $13,8$, $17,0$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0183] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Н содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $4,6\pm 0,2$, $5,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$ и $17,8\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,6\pm 0,1$, $5,6\pm 0,1$, $8,6\pm 0,1$, $13,8\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$ и $17,8\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,6$, $5,6$, $8,6$, $13,8$, $17,0$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0184] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Н содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $4,6\pm 0,2$, $5,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$ и $17,8\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,6\pm 0,1$, $5,6\pm 0,1$, $8,6\pm 0,1$, $13,8\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$ и $17,8\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,6$, $5,6$, $8,6$, $13,8$, $17,0$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0185] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы Н содержит пики при $4,6\pm 0,2$, $5,6\pm 0,2$, $8,6\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$ и $17,8\pm 0,2$ °2 θ (например, $4,6\pm 0,1$, $5,6\pm 0,1$, $8,6\pm 0,1$, $13,8\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$ и $17,8\pm 0,1$ °2 θ (например, $4,6$, $5,6$, $8,6$, $13,8$, $17,0$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0186] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма Н»), характеризующаяся XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 8.

[0187] В некоторых вариантах реализации форма Н характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 8: Перечень пиков XRPD для формы Н

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность	Размер кристалла	h,k,l
4,647°	19,00142 Å	338,600	406,721	90,0%		нет данных
5,559°	15,88433 Å	232,603	306,010	61,8%		нет данных
8,559°	10,32237 Å	147,235	229,853	39,1%		нет данных
9,652°	9,15575 Å	90,7722	179,836	24,1%		нет данных
12,986°	6,81213 Å	42,7595	150,379	11,4%		нет данных
13,793°	6,41506 Å	376,192	492,556	100,0%		нет данных
15,306°	5,78417 Å	126,114	255,456	33,5%		нет данных
15,833°	5,59283 Å	111,741	247,009	29,7%		нет данных
16,984°	5,21618 Å	299,362	443,260	79,6%		нет данных
17,756°	4,99115 Å	130,609	276,978	34,7%		нет данных
19,192°	4,62077 Å	100,622	253,896	26,7%		нет данных
19,251°	4,60680 Å	117,396	271,005	31,2%		нет данных
20,009°	4,43394 Å	81,4770	238,036	21,7%		нет данных
20,623°	4,30337 Å	120,959	278,026	32,2%		нет данных
21,493°	4,13106 Å	128,348	283,248	34,1%		нет данных
22,351°	3,97447 Å	92,1414	244,113	24,5%		нет данных
23,409°	3,79713 Å	73,6040	219,940	19,6%		нет данных
23,477°	3,78624 Å	68,7830	214,583	18,3%		нет данных
24,311°	3,65832 Å	59,2388	196,826	15,7%		нет данных
25,898°	3,43754 Å	31,5270	161,202	8,4%		нет данных

26,946°	3,30617 Å	51,5038	175,469	13,7%		нет данных
---------	--------------	---------	---------	-------	--	---------------

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[0188] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма Н»), характеризующаяся кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 62 ± 20 и 153 ± 20 °С (например, 62 ± 10 и 153 ± 10 °С (например, 62 ± 5 и 153 ± 5 °С (например, 62 ± 4 и 153 ± 4 °С (например, 62 ± 3 и 153 ± 3 °С (например, 62 ± 2 и 153 ± 2 °С (например, 62 ± 1 и 153 ± 1 °С (например, $62 \pm 0,5$ и $153 \pm 0,5$ °С)))))))).

[0189] В некоторых вариантах реализации форма Н соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики при 62 ± 20 и 153 ± 20 °С (например, 62 ± 10 и 153 ± 10 °С (например, 62 ± 5 и 153 ± 5 °С (например, 62 ± 4 и 153 ± 4 °С (например, 62 ± 3 и 153 ± 3 °С (например, 62 ± 2 и 153 ± 2 °С (например, 62 ± 1 и 153 ± 1 °С (например, $62 \pm 0,5$ и $153 \pm 0,5$ °С)))))))).

[0190] В некоторых вариантах реализации форма Н соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 62 °С. В некоторых вариантах реализации форма Н соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 153 °С.

Форма I

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[0191] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму I соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0192] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму I сольвата с метанолом соединения № 1.

[0193] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму I соединения № 1.

[0194] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма I»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $5,1 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$ и $21,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$ и $21,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $20,4$ и $21,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0195] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы I дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $17,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $17,0 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $17,0$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0196] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы I дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $17,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $17,0 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $17,0$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0197] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы I дополнительно содержит пики при $17,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $17,0 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $17,0$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0198] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма I»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,1 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $17,0$, $20,4$, $21,5$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0199] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы I содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $5,1 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $17,0$, $20,4$, $21,5$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0200] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы I содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $5,1 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $17,0$, $20,4$, $21,5$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0201] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы I содержит пики при $5,1 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $17,0$, $20,4$, $21,5$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0202] В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 9.

[0203] В некоторых вариантах реализации форма I характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в

таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 9: Перечень пиков XRPD для формы I

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
5,113°	17,26933 Å	2853,47	2931,22	100,0%
6,731°	13,12189 Å	207,591	286,654	7,3%
8,399°	10,51907 Å	76,8335	173,138	2,7%
10,173°	8,68858 Å	165,591	287,461	5,8%
12,193°	7,25286 Å	102,595	263,625	3,6%
13,138°	6,73326 Å	109,995	304,421	3,9%
13,664°	6,47550 Å	115,901	334,917	4,1%
14,418°	6,13835 Å	141,875	391,800	5,0%
15,097°	5,86362 Å	113,728	391,091	4,0%
15,433°	5,73681 Å	153,463	448,720	5,4%
15,659°	5,65458 Å	52,5765	359,184	1,8%
16,190°	5,47019 Å	101,013	435,305	3,5%
16,983°	5,21652 Å	277,053	653,770	9,7%
18,532°	4,78390 Å	91,3707	547,100	3,2%
19,065°	4,65142 Å	246,944	726,434	8,7%
19,635°	4,51755 Å	195,682	697,201	6,9%
20,380°	4,35418 Å	1717,11	2242,06	60,2%
21,155°	4,19637 Å	211,002	753,963	7,4%
21,482°	4,13310 Å	578,254	1126,87	20,3%
22,331°	3,97784 Å	289,223	847,053	10,1%
23,916°	3,71783 Å	214,347	778,177	7,5%
25,536°	3,48546 Å	401,114	964,564	14,1%
26,199°	3,39870 Å	201,484	756,556	7,1%
26,488°	3,36229 Å	207,081	757,012	7,3%
27,221°	3,27347 Å	135,295	668,136	4,7%
28,491°	3,13033 Å	76,2228	565,602	2,7%
30,949°	2,88707 Å	127,393	527,416	4,5%
33,371°	2,68284 Å	50,8639	399,178	1,8%
33,471°	2,67512 Å	64,7342	411,575	2,3%
33,571°	2,66738 Å	119,002	464,246	4,2%
36,048°	2,48956 Å	62,2027	378,374	2,2%

Форма J

[0204] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму J соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0205] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму J гидрата соединения № 1.

[0206] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму J соединения № 1.

[0207] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма J»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $4,5 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,5 \pm 0,1$, $17,9 \pm 0,1$ и $22,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,5$, $17,9$ и $22,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0208] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы J дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $5,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$ и $16,0 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,1$ и $16,0 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $10,4$ и $16,0$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0209] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы J дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $5,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$ и $16,0 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,1$ и $16,0 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $10,4$ и $16,0$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0210] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы J дополнительно содержит пики при $5,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$ и $16,0 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,1$ и $16,0 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $10,4$ и $16,0$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0211] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма J»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,5 \pm 0,2$, $5,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,5 \pm 0,1$, $5,1 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$, $17,9 \pm 0,1$ и $22,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,5$, $5,1$, $10,4$, $16,0$, $17,9$ и $22,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0212] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы J содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $4,5 \pm 0,2$, $5,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,5 \pm 0,1$, $5,1 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$, $17,9 \pm 0,1$ и $22,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,5$, $5,1$, $10,4$, $16,0$, $17,9$ и $22,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0213] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы J содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $4,5 \pm 0,2$, $5,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,5 \pm 0,1$, $5,1 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$, $17,9 \pm 0,1$ и $22,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,5$, $5,1$, $10,4$, $16,0$, $17,9$ и $22,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0214] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы J содержит пики при $4,5 \pm 0,2$, $5,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,5 \pm 0,1$,

5,1±0,1, 10,4±0,1, 16,0±0,1, 17,9±0,1 и 22,5±0,1 °2θ (например, 4,5, 5,1, 10,4, 16,0, 17,9 и 22,5 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0215] В некоторых вариантах реализации форма J характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 10.

[0216] В некоторых вариантах реализации форма J характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики примерно при значениях угла, показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 10: Перечень пиков XRPD для формы J

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
4,530°	19,49209 Å	655,216	715,604	100,0%
5,132°	17,20664 Å	46,1089	113,389	7,0%
10,403°	8,49634 Å	71,7435	147,200	10,9%
10,821°	8,16915 Å	33,2594	110,592	5,1%
16,049°	5,51820 Å	114,630	248,543	17,5%
17,937°	4,94118 Å	142,384	293,809	21,7%
22,458°	3,95578 Å	125,276	294,468	19,1%
25,303°	3,51697 Å	45,0854	191,680	6,9%

Характеристики дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[0217] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 137 ± 20 и 166 ± 20 °С (например, 137 ± 10 и 166 ± 10 °С (например, 137 ± 5 и 166 ± 5 °С (например, 137 ± 4 и 166 ± 4 °С (например, 137 ± 3 и 166 ± 3 °С (например, 137 ± 2 и 166 ± 2 °С (например, 137 ± 1 и 166 ± 1 °С (например, 137 ± 0,5 и 166 ± 0,5 °С))))))))).

[0218] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермические пики при 137 ± 20 и 166 ± 20 °С (например, 137 ± 10 и 166 ± 10 °С (например, 137 ± 5 и 166 ± 5 °С (например, 137 ± 4 и 166 ± 4 °С (например, 137 ± 3 и 166 ± 3 °С (например, 137 ± 2 и 166 ± 2 °С (например, 137 ± 1 и 166 ± 1 °С (например, 137 ± 0,5 и 166 ± 0,5 °С))))))))).

[0219] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 137 °С. В некоторых вариантах

реализации форма J соединения № 1 характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 166 °С.

Характеристики термогравиметрического анализа (ТГА)

[0220] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 1 до 2% при температуре от примерно 33 ± 20 °С (например, 33 ± 10 °С (например, 33 ± 5 °С (например, 33 ± 4 °С (например, 33 ± 3 °С (например, 33 ± 2 °С (например, 33 ± 1 °С (например, 33 ± 0,5 °С)))))) до примерно 75 ± 20 °С (например, 75 ± 10 °С (например, 75 ± 5 °С (например, 75 ± 4 °С (например, 75 ± 3 °С (например, 75 ± 2 °С (например, 75 ± 1 °С (например, 75 ± 0,5 °С)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0221] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 1,1%, при температуре от примерно 33 °С до примерно 75 °С согласно измерениям посредством ТГА.

[0222] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 6 до 8% при температуре от примерно 75 ± 20 °С (например, 75 ± 10 °С (например, 75 ± 5 °С (например, 75 ± 4 °С (например, 75 ± 3 °С (например, 75 ± 2 °С (например, 75 ± 1 °С (например, 75 ± 0,5 °С)))))) до примерно 175 ± 20 °С (например, 175 ± 10 °С (например, 175 ± 5 °С (например, 175 ± 4 °С (например, 175 ± 3 °С (например, 175 ± 2 °С (например, 175 ± 1 °С (например, 175 ± 0,5 °С)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0223] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 7,0%, при температуре от примерно 75 °С до примерно 175 °С согласно измерениям посредством ТГА.

[0224] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно от 7 до 10%, при температуре от примерно 33 ± 20 °С (например, 33 ± 10 °С (например, 33 ± 5 °С (например, 33 ± 4 °С (например, 33 ± 3 °С (например, 33 ± 2 °С (например, 33 ± 1 °С (например, 33 ± 0,5 °С)))))) до примерно 175 ± 20 °С (например, 175 ± 10 °С (например, 175 ± 5 °С (например, 175 ± 4 °С (например, 175 ± 3 °С (например, 175 ± 2 °С (например, 175 ± 1 °С (например, 175 ± 0,5 °С)))))) согласно измерениям посредством ТГА.

[0225] В некоторых вариантах реализации форма J соединения № 1 демонстрирует потерю массы, составляющую примерно 8,2%, при температуре от примерно 33 °С до примерно 175 °С согласно измерениям посредством ТГА.

Форма К

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[0226] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму К соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0227] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму К соединения № 1.

[0228] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма К»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $5,2\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$ и $20,5\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,2\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$ и $20,5\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,2$, $17,0$ и $20,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0229] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы К дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $6,8\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ и $22,4\pm 0,2$ °2 θ (например, $6,8\pm 0,1$, $21,6\pm 0,1$ и $22,4\pm 0,1$ °2 θ (например, $6,8$, $21,6$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0230] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы К дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $6,8\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ и $22,4\pm 0,2$ °2 θ (например, $6,8\pm 0,1$, $21,6\pm 0,1$ и $22,4\pm 0,1$ °2 θ (например, $6,8$, $21,6$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0231] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы К дополнительно содержит пики при $6,8\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ и $22,4\pm 0,2$ °2 θ (например, $6,8\pm 0,1$, $21,6\pm 0,1$ и $22,4\pm 0,1$ °2 θ (например, $6,8$, $21,6$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0232] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма К»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,2\pm 0,2$, $6,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ и $22,4\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,2\pm 0,1$, $6,8\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$, $20,5\pm 0,1$, $21,6\pm 0,1$ и $22,4\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,2$, $6,8$, $17,0$, $20,5$, $21,6$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0233] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы К содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $5,2\pm 0,2$, $6,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ и $22,4\pm 0,2$ °2 θ (например, $5,2\pm 0,1$, $6,8\pm 0,1$, $17,0\pm 0,1$, $20,5\pm 0,1$, $21,6\pm 0,1$ и $22,4\pm 0,1$ °2 θ (например, $5,2$, $6,8$, $17,0$, $20,5$, $21,6$ и $22,4$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0234] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы К содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $5,2\pm 0,2$, $6,8\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$ и

22,4±0,2 °2θ (например, 5,2±0,1, 6,8±0,1, 17,0±0,1, 20,5±0,1, 21,6±0,1 и 22,4±0,1 °2θ (например, 5,2, 6,8, 17,0, 20,5, 21,6 и 22,4 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0235] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы К содержит пики при 5,2±0,2, 6,8±0,2, 17,0±0,2, 20,5±0,2, 21,6±0,2 и 22,4±0,2 °2θ (например, 5,2±0,1, 6,8±0,1, 17,0±0,1, 20,5±0,1, 21,6±0,1 и 22,4±0,1 °2θ (например, 5,2, 6,8, 17,0, 20,5, 21,6 и 22,4 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0236] В некоторых вариантах реализации форма К характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 11.

[0237] В некоторых вариантах реализации форма К характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 11: Перечень пиков XRPD для формы К

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
3,687°	23,94329 Å	49,6110	96,4141	5,2%
5,159°	17,11537 Å	961,265	1022,31	100,0%
6,776°	13,03444 Å	210,157	273,852	21,9%
7,255°	12,17507 Å	25,3267	88,9444	2,6%
8,421°	10,49209 Å	57,2274	118,000	6,0%
10,223°	8,64597 Å	65,4770	132,259	6,8%
12,256°	7,21606 Å	22,7808	98,4288	2,4%
13,722°	6,44794 Å	68,8666	157,139	7,2%
14,484°	6,11069 Å	31,9627	127,000	3,3%
15,404°	5,74775 Å	56,4280	157,243	5,9%
15,467°	5,72447 Å	64,0079	165,020	6,7%
16,341°	5,42006 Å	67,4245	168,557	7,0%
17,041°	5,19902 Å	246,420	344,123	25,6%
19,181°	4,62345 Å	38,1429	147,628	4,0%
19,787°	4,48323 Å	61,2502	175,887	6,4%
20,498°	4,32931 Å	351,720	469,127	36,6%
21,551°	4,12019 Å	190,094	305,667	19,8%
22,442°	3,95854 Å	130,554	239,033	13,6%
22,843°	3,88997 Å	55,0682	158,701	5,7%
24,166°	3,67979 Å	110,466	213,476	11,5%
25,703°	3,46322 Å	76,8484	188,787	8,0%
31,035°	2,87923 Å	47,7010	138,098	5,0%

Форма L

Характеристики рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)

[0238] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму L соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0239] В некоторых вариантах реализации морфологическая форма представляет собой форму L соединения № 1.

[0240] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма L»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $5,4 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $7,8 \pm 0,1$ и $19,3 \pm 0,1$ °2 θ (например, 5,4, 7,8 и 19,3 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0241] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы L дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $14,8 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $16,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $14,8 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$ и $16,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, 14,8, 15,3 и 16,6 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0242] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы L дополнительно содержит по меньшей мере два пика при значении угла, выбранном из $14,8 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $16,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $14,8 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$ и $16,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, 14,8, 15,3 и 16,6 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0243] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы L дополнительно содержит пики при $14,8 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $16,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $14,8 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$ и $16,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, 14,8, 15,3 и 16,6 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0244] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 («форма L»), характеризующаяся рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,4 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $7,8 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$, $16,6 \pm 0,1$ и $19,3 \pm 0,1$ °2 θ (например, 5,4, 7,8, 14,8, 15,3, 16,6 и 19,3 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0245] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы L содержит по меньшей мере четыре пика, выбранных из $5,4 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $7,8 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$, $16,6 \pm 0,1$ и $19,3 \pm 0,1$ °2 θ (например, 5,4, 7,8, 14,8, 15,3, 16,6 и 19,3 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0246] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы L содержит по меньшей мере пять пиков, выбранных из $5,4 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$ и

19,3±0,2 °2θ (например, 5,4±0,1, 7,8±0,1, 14,8±0,1, 15,3±0,1, 16,6±0,1 и 19,3±0,1 °2θ (например, 5,4, 7,8, 14,8, 15,3, 16,6 и 19,3 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0247] В некоторых вариантах реализации XRPD дифрактограмма формы L содержит пики при 5,4±0,2, 7,8±0,2, 14,8±0,2, 15,3±0,2, 16,6±0,2 и 19,3±0,2 °2θ (например, 5,4±0,1, 7,8±0,1, 14,8±0,1, 15,3±0,1, 16,6±0,1 и 19,3±0,1 °2θ (например, 5,4, 7,8, 14,8, 15,3, 16,6 и 19,3 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0248] В некоторых вариантах реализации форма L характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 12.

[0249] В некоторых вариантах реализации форма L характеризуется XRPD дифрактограммой, содержащей пики в положениях, примерно показанных ниже в таблице. Следует понимать, что значения в указанной таблице являются приблизительными и допускают инструментальные и экспериментальные вариации.

Таблица 12: Перечень пиков XRPD для формы L

Угол	Значение d	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относительная интенсивность
5,432°	16,25694 Å	868,390	1055,99	100,0%
6,780°	13,02672 Å	58,0653	230,273	6,7%
7,332°	12,04687 Å	107,793	277,411	12,4%
7,776°	11,35962 Å	444,419	609,987	51,2%
8,739°	10,11051 Å	92,8766	243,672	10,7%
9,025°	9,79075 Å	127,798	272,623	14,7%
10,656°	8,29540 Å	56,3503	187,387	6,5%
12,146°	7,28114 Å	46,3498	182,470	5,3%
12,858°	6,87921 Å	24,4229	164,903	2,8%
13,518°	6,54519 Å	31,8235	177,579	3,7%
14,848°	5,96162 Å	169,578	341,525	19,5%
15,341°	5,77090 Å	205,275	388,787	23,6%
15,799°	5,60495 Å	37,5874	229,884	4,3%
16,563°	5,34792 Å	189,648	392,496	21,8%
17,478°	5,07012 Å	49,4221	258,090	5,7%
18,047°	4,91141 Å	30,9583	241,427	3,6%
18,529°	4,78470 Å	112,206	323,641	12,9%
19,346°	4,58440 Å	216,536	424,905	24,9%
19,808°	4,47853 Å	78,8848	282,904	9,1%
20,157°	4,40187 Å	30,8917	230,375	3,6%
21,415°	4,14592 Å	95,0059	282,873	10,9%
22,138°	4,01212 Å	72,7227	255,753	8,4%
25,649°	3,47034 Å	90,0076	238,539	10,4%
26,308°	3,38494 Å	113,293	261,937	13,0%
26,572°	3,35190 Å	87,8553	235,467	10,1%
27,334°	3,26019 Å	28,5060	169,674	3,3%

Способы получения кристаллических форм

[0250] В некоторых аспектах настоящее изобретение включает способ получения кристаллической формы соединения № 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0251] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ получения кристаллической формы соединения № 1 или его фармацевтически приемлемой соли, включающий одну или более стадий, описанных в данном документе.

[0252] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено соединение, которое можно получить с помощью, или которое получено с помощью, или которое непосредственно получено с помощью способа получения кристаллической формы соединения № 1 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0253] Кристаллическую форму соединения № 1 или его фармацевтически приемлемую соль можно получить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. Конкретные способы получения предложенных соединений дополнительно описаны в прилагаемых примерах.

Фармацевтические композиции

[0254] В некоторых аспектах настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, содержащие морфологическую форму соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли, описанную в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ.

[0255] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения согласно настоящему изобретению, можно получать общеизвестным способом, например, посредством обычных способов смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захвата или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно приготавливать традиционным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, содержащих наполнители и/или вспомогательные вещества, которые облегчают обработку активных соединений с получением препаратов, которые можно применять фармацевтически. Разумеется, подходящий состав зависит от выбранного способа введения.

[0256] Фармацевтические композиции, подходящие для применения в виде инъекций, включают стерильные водные растворы (в которых они являются водорастворимыми) или дисперсии и стерильные порошки для экстенпорального приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсии. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL

(BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и должна быть жидкой в степени, обеспечивающей ее легкое введение с помощью шприца. Она должна быть стабильной в условиях получения и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислотой, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит и сорбит, и хлорид натрия. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций можно обеспечить путем включения в композицию агента, который замедляет всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[0257] Стерильные растворы для инъекций можно получать путем включения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель, содержащий один из ингредиентов, перечисленных выше, или их комбинацию, при необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В общем случае, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильный наполнитель, содержащий основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков, применяемых для приготовления стерильных инъекционных растворов, способы получения включают вакуумную сушку и лиофильную сушку, что позволяет получать порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный требуемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[0258] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. Для целей перорального терапевтического введения активное соединение можно объединять с вспомогательными веществами и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также можно приготовить с применением жидкого носителя для применения в качестве жидкости для

полоскания рта, при этом предложенное соединение в жидком носителе применяют перорально и полоскают рот и выплевывают или проглатывают. Фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные вещества можно включать как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любые из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, вещество для улучшения распадаемости таблеток, такое как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вкусоароматическое вещество, такое как перечная мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[0259] Для введения путем ингаляции соединения доставляют в форме аэрозоля из находящегося под давлением контейнера или дозатора, содержащего подходящий пропеллент, например, газ, такой как углекислый газ, или небулайзера.

[0260] Системное введение также можно осуществлять трансмукозальным или трансдермальным способами. Для трансмукозального или трансдермального введения в составе используют вещества, обеспечивающие проникновение, подходящие для прохождения через барьер. Такие вещества, обеспечивающие проникновение, общеизвестны в данной области техники и включают, например, в случае трансмукозального введения детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществлять путем применения назальных спреев или суппозиториев. Для трансдермального введения активные соединения приготавливают в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как общеизвестно в данной области техники.

[0261] Активные соединения можно приготавливать вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать указанное соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые биологически совместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники.

[0262] Для простоты введения и однородности дозировки может быть особенно выгодным приготавливать композиции для перорального или парентерального введения в

единичной дозированной форме. В контексте данного документа единичная дозированная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит рассчитанное заданное количество активного соединения, позволяющее обеспечить требуемый терапевтический эффект, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация единичных дозированных форм согласно настоящему изобретению продиктована и напрямую зависит от уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достичь.

[0263] При терапевтическом применении дозировки фармацевтических композиций, применяемых в соответствии с настоящим изобретением, меняются в зависимости от вещества, возраста, массы и клинического состояния пациента-реципиента, а также опыта и мнения клинициста или практикующего врача, проводящего терапию, помимо других факторов, влияющих на выбранную дозировку. В общем случае, доза должна быть достаточной, чтобы привести к замедлению и предпочтительно регрессу симптомов заболевания, а также предпочтительно вызвать полную регрессию заболевания.

[0264] Следует понимать, что фармацевтические композиции можно поместить в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по введению.

Способы применения

[0265] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0266] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложен способ лечения или предотвращения рака у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтически эффективного количества формы соединения № 1 (например, формы А, формы В, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы H, формы I, формы J, формы K или формы L), его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0267] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0268] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложена форма соединения № 1 (например, форма А, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма H, форма I, форма J, форма K или форма L), его сольвата, его гидрата или его

фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0269] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение формы соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0270] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предложено применение формы соединения № 1 (например, формы А, формы В, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы Н, формы I, формы J, формы К или формы L), его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения рака у субъекта.

[0271] В некоторых вариантах реализации вводят форму А соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0272] В некоторых вариантах реализации вводят форму В соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0273] В некоторых вариантах реализации вводят форму С соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0274] В некоторых вариантах реализации вводят форму D соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0275] В некоторых вариантах реализации вводят форму Е соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0276] В некоторых вариантах реализации вводят форму F соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0277] В некоторых вариантах реализации вводят форму G соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0278] В некоторых вариантах реализации вводят форму Н соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0279] В некоторых вариантах реализации вводят форму I соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0280] В некоторых вариантах реализации вводят форму J соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0281] В некоторых вариантах реализации вводят форму К соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0282] В некоторых вариантах реализации вводят форму L соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

Подходящие субъекты и заболевания

[0283] В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой млекопитающее.

[0284] В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой человека.

[0285] В некоторых вариантах реализации субъект представляет собой мышь.

[0286] Соединения согласно настоящему изобретению ингибируют или модулируют активность рецепторной тирозинкиназы, в частности, внеклеточных мутантов ErbB-рецепторов, таких как, но не ограничиваясь ими, EGFR-Viii, EGFR-Vii, EGFR-Vvi, EGFR-A289V и EGFR-G598V и HER2-S310F. Таким образом, соединения и композиции согласно настоящему изобретению можно применять в качестве лекарственного препарата, то есть в качестве лекарственного препарата в терапии, более конкретно, для предотвращения или лечения рака, как подробно описано ниже. Таким образом, в дополнительном аспекте в настоящем изобретении предложен способ предотвращения или лечения млекопитающего, например, человека, страдающего раком, как подробно описано ниже.

[0287] Термин «предотвращение» или «предотвращать» относится к уменьшению или устранению возникновения симптомов или осложнений заболевания (например, рака). Такое предотвращение включает стадию введения указанному млекопитающему, например, человеку, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его соли (или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его соль).

[0288] Подразумевают, что термин «лечить» или «лечение» включает терапию и излечение. Такое лечение включает стадию введения указанному млекопитающему, например, человеку, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его соли (или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его соль).

[0289] Таким образом, в данном документе предложено применение соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей или стереоизомеров или их фармацевтической композиции для предотвращения или лечения рака, как подробно описано ниже, у млекопитающего, например, человека.

[0290] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR), включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

[0291] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR),

включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, описанной в данном документе.

[0292] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу предотвращения или лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе.

[0293] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу предотвращения или лечения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, описанной в данном документе.

[0294] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению, описанному в данном документе, для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[0295] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению, описанному в данном документе, для применения для предотвращения или лечения рака.

[0296] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции, описанной в данном документе, для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[0297] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к композиции, описанной в данном документе, для применения для предотвращения или лечения рака.

[0298] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в данном документе, для получения лекарственного препарата для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB (например, онкогенного варианта EGFR).

[0299] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к применению соединения, описанного в данном документе, для получения лекарственного препарата для предотвращения или лечения рака.

[0300] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение выбрано из соединений, перечисленных в таблицах 1 и 2, их фармацевтически приемлемых солей и их стереоизомеров.

[0301] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение выбрано из соединений, перечисленных в таблицах 1 и 2, и их фармацевтически приемлемых солей.

[0302] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение выбрано из соединений, перечисленных в таблицах 1 и 2.

[0303] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой солидную опухоль.

[0304] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластому (GBM), рак головы и шеи, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или любой их подтип.

[0305] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиобластому (GBM) или любой ее подтип.

[0306] В некоторых вариантах реализации рак представляет собой глиобластому.

[0307] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0308] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора ErbB содержит аллостерическую мутацию.

[0309] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора ErbB представляет собой аллостерический вариант рецептора ErbB.

[0310] В некоторых вариантах реализации рецептор ErbB представляет собой рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) или рецептор 2 эпидермального фактора роста человека (HER2).

[0311] В некоторых вариантах реализации рецептор ErbB представляет собой рецептор эпидермального фактора роста (EGFR).

[0312] В некоторых вариантах реализации рецептор ErbB представляет собой рецептор HER2.

[0313] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

[0314] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR.

[0315] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит аллостерическую мутацию.

[0316] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER2.

[0317] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2.

[0318] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора HER2 содержит аллостерическую мутацию.

[0319] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит мутацию варианта III EGFR (EGFR-Viii).

[0320] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит мутацию варианта II EGFR (EGFR-Vii).

[0321] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит мутацию варианта VI EGFR (EGFR-Vvi).

[0322] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит замену валина (V) аланином (A) в положении 289 SEQ ID NO: 1.

[0323] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит замену валина (V) глицином (G) в положении 598 SEQ ID NO: 1.

[0324] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, и при этом указанный онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR, онкогенный вариант EGFR содержит модификацию структуры EGFR, при этом указанный онкогенный вариант EGFR способен образовывать ковалентно связанный димер, при этом указанный ковалентно связанный димер является конститутивно активным, и при этом ковалентно связанный димер усиливает активность EGFR при контакте с ингибитором ErbB типа I. В некоторых вариантах реализации модификация структуры EGFR включает модификацию одного или более участка, выбранного из последовательности нуклеиновой кислоты, аминокислотной последовательности, вторичной структуры, третичной структуры и четвертичной структуры. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант включает мутацию, событие сплайсинга, посттрансляционный процессинг, конформационное изменение или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации модификация структуры EGFR происходит в первой богатой цистеином (CR1) и/или второй богатой цистеином (CR2) области EGFR. В некоторых вариантах реализации первая богатая цистеином (CR1) и/или вторая богатая цистеином (CR2) область EGFR содержит аминокислотные остатки T211-R334 и/или C526-S645 SEQ ID NO: 1, соответственно. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR создает физический барьер для образования дисульфидной связи в области CR1 и/или CR2. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR устраняет физический барьер для образования дисульфидной связи в области CR1 и/или CR2. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит один или более остатков свободного или неспаренного цистеина (C), расположенных на поверхности контакта димера EGFR. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант EGFR содержит один или более остатков свободного или неспаренного цистеина (C) на участке, выбранном из группы, состоящей из C190-C199, C194-C207, C215-C223, C219-C231, C232-C240, C236-C248, C251-C260, C264-C291, C295-C307, C311-C326, C329-C333, C506-C515, C510-C523, C526-C535, C539-C555, C558-C571,

C562-C579, C582-C591, C595-C617, C620-C628 и C624-C636 в соответствии с SEQ ID NO:

1. В некоторых вариантах реализации происходит модификация в пределах 10 ангстрем или менее от внутримолекулярной дисульфидной связи на участке, выбранном из группы, состоящей из C190-C199, C194-C207, C215-C223, C219-C231, C232-C240, C236-C248, C251-C260, C264-C291, C295-C307, C311-C326, C329-C333, C506-C515, C510-C523, C526-C535, C539-C555, C558-C571, C562-C579, C582-C591, C595-C617, C620-C628 и C624-C636 в соответствии с SEQ ID NO: 1.

[0325] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, при этом указанный онкогенный вариант EGFR представляет собой мутацию EGFR, нуклеотидная последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит делецию или замена содержит одну или более аминокислот, которые кодируют сайт связывания аденозинтрифосфата (АТФ). В некоторых вариантах реализации сайт связывания АТФ содержит аминокислоты с E746 по A750 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации сайт связывания АТФ или его делеция или замена содержит K858 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации указанная делеция содержит K858 SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах реализации аргинин (R) заменен лизином (K) в положении 858 (K858R) SEQ ID NO: 1.

[0326] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, и при этом указанный онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR, нуклеотидная последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит вставку в последовательности, кодирующей экзон 20 или его часть. В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит последовательность, кодирующую KEILDEAYVMASVDNPHVCAR (SEQ ID NO: 7). В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит последовательность, кодирующую С-спираль, концевую область С-спирали или петлю, следующую за С-спиралью. В некоторых вариантах реализации вставка содержит аминокислотную последовательность ASV, SVD, NPH или FQEA. В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит один или более участок, выбранный из: (a) вставки аминокислотной последовательности ASV между положениями V769 и D770 SEQ ID NO: 1; (b) вставки аминокислотной последовательности SVD между положениями D770 и N771 SEQ ID NO: 1; (c) вставки аминокислотной последовательности NPH между положениями H773 и V774 SEQ ID NO: 1; (d) вставки аминокислотной последовательности FQEA между положениями A763 и Y764 SEQ ID NO: 1; (e) вставки аминокислотной последовательности PH между

положениями H773 и V774 SEQ ID NO: 1; (f) вставки аминокислоты G между положениями D770 и N771 SEQ ID NO: 1; (g) вставки аминокислоты H между положениями H773 и V774 SEQ ID NO: 1; (h) вставки аминокислотной последовательности HV между положениями V774 и C775 SEQ ID NO: 1; (i) вставки аминокислотной последовательности AH между положениями H773 и V774 SEQ ID NO: 1; (j) вставки аминокислотной последовательности SVA между положениями A767 и S768 SEQ ID NO: 1; (k) замены аминокислотной последовательности GYN на DN между положениями 770 и 771 SEQ ID NO: 1; (l) вставки аминокислоты H между положениями N771 и P772 SEQ ID NO: 1; (m) вставки аминокислоты Y между положениями H773 и V774 SEQ ID NO: 1; (n) вставки аминокислотной последовательности PHVC между положениями C775 и R776 SEQ ID NO: 1; (o) замены аминокислотной последовательности YNPY на H в положении 773 SEQ ID NO: 1; (p) вставки аминокислотной последовательности DNP между положениями P772 и H773 SEQ ID NO: 1; (q) вставки аминокислотной последовательности VDS между положениями S768 и V769 SEQ ID NO: 1; (r) вставки аминокислоты H между положениями D770 и N771 SEQ ID NO: 1; (s) вставки аминокислоты N между положениями N771 и P772 SEQ ID NO: 1; (t) вставки аминокислотной последовательности PNP между положениями P772 и H773 SEQ ID NO: 1; (u) замены аминокислотной последовательности GSVDN на DN между положениями 770 и 771 SEQ ID NO: 1; (v) замены аминокислотной последовательности GYP на NP между положениями 771 и 772 SEQ ID NO: 1; (w) вставки аминокислоты G между положениями N771 и P772 SEQ ID NO: 1; (x) вставки аминокислотной последовательности GNP между положениями P772 и H773 SEQ ID NO: 1; (y) вставки аминокислотной последовательности GSV между положениями V769 и D770 SEQ ID NO: 1; (z) замены аминокислотной последовательности GNPHVC на VC между положениями 774 и 775 SEQ ID NO: 1; (aa) вставки аминокислотной последовательности LQEA между положениями A763 и Y764 SEQ ID NO: 1; (bb) вставки аминокислотной последовательности GL между положениями D770 и N771 SEQ ID NO: 1; (cc) вставки аминокислоты Y между положениями D770 и N771 SEQ ID NO: 1; (dd) вставки аминокислотной последовательности NPY между положениями H773 и V774 SEQ ID NO: 1; (ee) вставки аминокислотной последовательности TH между положениями H773 и V774 SEQ ID NO: 1; (ff) замены аминокислотной последовательности KGP на NP между положениями 771 и 772 SEQ ID NO: 1; (gg) замены аминокислотной последовательности SVDNP на NP между положениями 771 и 772 SEQ ID NO: 1; (hh) вставки аминокислотной последовательности NN между положениями N771 и P772 SEQ ID NO: 1; (ii) вставки аминокислоты T между положениями N771 и P772 SEQ ID NO: 1; и (jj) замены

аминокислотной последовательности STLASV на SV между положениями 768 и 769 SEQ ID NO: 1.

[0327] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, и при этом указанный онкогенный вариант EGFR представляет собой аллостерический вариант EGFR, онкогенный вариант EGFR-Vii, EGFR-Vvi, EGFR-R222C, EGFR-R252C, EGFR-R252P, EGFR-R256Y, EGFR-T263P, EGFR-Y270C, EGFR-A289T, EGFR-A289V, EGFR-A289D, EGFR-H304Y, EGFR-G331R, EGFR-P596S, EGFR-P596L, EGFR-P596R, EGFR-G598V, EGFR-G598A, EGFR-G614D, EGFR-C620Y, EGFR-C614W, EGFR-C628F, EGFR-C628Y, EGFR-C636Y, EGFR-G645C, EGFR-□660, EGFR-□768 или любую их комбинацию.

[0328] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует один или более из следующих рецепторов: (а) рецептор 2 человеческого эпидермального фактора роста дикого типа (HER2) или онкогенный вариант рецептора HER-2.

[0329] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует рецептор HER-2 дикого типа, при этом указанный рецептор HER2 дикого типа содержит аминокислотную последовательность SEQ ID NO: 2, 3, 4, 5 или 6.

[0330] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2.

[0331] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену фенилаланина (F) серином (S) в положении 310 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0332] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену тирозина (Y) серином (S) в положении 310 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0333] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену глутамина (Q) аргинином (R) в положении 678 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0334] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену лейцина (L) валином (V) в положении 777 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0335] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену метионина (M) валином (V) в положении 777 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0336] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену изолейцина (I) валином (V) в положении 842 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0337] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену аланина (A) лейцином (L) в положении 755 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0338] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену пролина (P) лейцином (L) в положении 755 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0339] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит замену серина (S) лейцином (L) в положении 755 последовательности SEQ ID NO: 2 или 5.

[0340] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, нуклеотидная последовательность, кодирующая онкогенный вариант рецептора HER2, содержит вставку в последовательности, кодирующей экзон 20 или его часть. В

некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит последовательность, кодирующую KEILDEAYVMAGVGSPPVSR (SEQ ID NO: 8). В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит последовательность, кодирующую С-спираль, концевую область С-спирали или петлю, следующую за С-спиралью. В некоторых вариантах реализации вставка содержит аминокислотную последовательность GSP или YVMA. В некоторых вариантах реализации последовательность, кодирующая экзон 20 или его часть, содержит один или более участок, выбранный из: (a) вставки аминокислотной последовательности YVMA между положениями A775 и G776 SEQ ID NO: 2; (b) вставки аминокислотной последовательности GSP между положениями P780 и Y781 SEQ ID NO: 2; (c) вставки аминокислотной последовательности YVMA между положениями A771 и Y772 SEQ ID NO: 2; (d) вставки аминокислотной последовательности YVMA между положениями A775 и G776 SEQ ID NO: 2; (e) вставки аминокислоты V между положениями V777 и G778 SEQ ID NO: 2; (f) вставки аминокислоты V между положениями V777 и G778 SEQ ID NO: 2; (g) замены аминокислотной последовательности AVGCV на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (h) замены аминокислотной последовательности LC на G между положением 776 SEQ ID NO: 2; (i) замены аминокислотной последовательности LCV на G между положением 776 в SEQ ID NO: 2; (j) вставки аминокислотной последовательности GSP между положениями V777 и G778 SEQ ID NO: 2; (k) замены аминокислотной последовательности PS на LRE между положениями 755 и 757 SEQ ID NO: 2; (l) замены аминокислотной последовательности CPGSP на SP между положениями 779 и 780 SEQ ID NO: 2; (m) вставки аминокислоты C между положениями V777 и G778 SEQ ID NO: 2; (n) замены аминокислотной последовательности VVMA на AG между положениями 775 и 776 SEQ ID NO: 2; (o) замены аминокислотной последовательности VV на G в положении 776 SEQ ID NO: 2; (p) замены аминокислотной последовательности AVCV на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (q) замены аминокислотной последовательности VCV на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (r) вставки аминокислоты G между положениями G778 и S779 SEQ ID NO: 2; (s) замены аминокислотной последовательности PK на LRE между положениями 755 и 757 SEQ ID NO: 2; (t) вставки аминокислоты V между положениями A775 и G776 SEQ ID NO: 2; (u) вставки аминокислотной последовательности YAMA между положениями A775 и G776 SEQ ID NO: 2; (v) замены аминокислотной последовательности CV на G в положении 776 SEQ ID NO: 2; (w) замены аминокислотной последовательности AVCGG на GVG между положениями 776 и 778 SEQ ID NO: 2; (x) замены аминокислотной последовательности CVCG на GVG между положениями 776 и 778 SEQ ID NO: 2; (y) замены аминокислотной

последовательности VVVG на GVG между положениями 776 и 778 SEQ ID NO: 2; (z) замены аминокислотной последовательности SVGG на GVGS между положениями 776 и 779 SEQ ID NO: 2; (aa) замены аминокислотной последовательности VVGES на GVGS между положениями 776 и 779 SEQ ID NO: 2; (bb) замены аминокислотной последовательности AVGSGV на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (cc) замены аминокислотной последовательности CVC на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (dd) замены аминокислотной последовательности HVC на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (ee) замены аминокислотной последовательности VAAGV на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (ff) замены аминокислотной последовательности VAGV на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (gg) замены аминокислотной последовательности VVV на GV между положениями 776 и 777 SEQ ID NO: 2; (hh) вставки аминокислотной последовательности FPG между положениями G778 и S779 SEQ ID NO: 2; (ii) вставки аминокислотной последовательности GS между положениями S779 и P780 SEQ ID NO: 2; (jj) замены аминокислотной последовательности VPS на VLRE между положениями 754 и 757 SEQ ID NO: 2; (kk) вставки аминокислоты E между положениями V777 и G778 SEQ ID NO: 2; (ll) вставки аминокислотной последовательности MAGV между положениями V777 и G778 SEQ ID NO: 2; (mm) вставки аминокислоты S между положениями V777 и G778 SEQ ID NO: 2; (nn) вставки аминокислотной последовательности SCV между положениями V777 и G778 SEQ ID NO: 2; и (oo) вставки аминокислотной последовательности LMAV между положениями Y772 и V773 SEQ ID NO: 2.

[0341] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант рецептора HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2, онкогенный вариант рецептора HER2 содержит HER2-16, HER2-C311R, HER2-S310F, p95-HER2-M611 или любую их комбинацию.

[0342] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора HER-4. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора HER-4 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER4. В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант рецептора HER4 содержит делецию экзона 16 (HER4-Δ16).

[0343] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, при этом последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит делецию экзона 20 или его части, и при этом рак, опухоль или ее клетка не содержат второго онкогенного варианта в последовательности, отличного от

экзона 20 EGFR. В некоторых вариантах реализации второй онкогенный вариант содержит последовательность, кодирующую один или более участков, выбранных из киназного домена EGFR (KD), BRAF, NTRK и KRAS.

[0344] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант EGFR, при этом последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит делецию экзона 20 или его части, и при этом рак, опухоль или ее клетка не содержат маркер, указывающий на чувствительность к иммунотерапии.

[0345] В некоторых вариантах реализации онкогенный вариант (например, аллостерический вариант) или онкогенную мутацию (например, аллостерическую мутацию) обнаруживают с помощью диагностики, одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

[0346] В некоторых вариантах реализации перед лечением с применением соединения согласно настоящему изобретению субъекта подвергают лечению с помощью терапевтического агента, отличного от соединения, предложенного в настоящем изобретении.

[0347] В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка являются нечувствительными или устойчивыми к лечению с помощью терапевтического агента, отличного от соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка являются нечувствительными или устойчивыми к лечению с помощью ингибитора типа I. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль или ее клетка являются нечувствительными или устойчивыми к лечению с применением одного или более лекарственных препаратов, выбранных из гефинитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, нецитумумаба, кризотиниба, алектиниба, церитиниба, дабрафениба, траметиниба, афатиниба, сапитиниба, дакомитиниба, канертиниба, пелитиниба, WZ4002, WZ8040, WZ3146, CO-1686 и AZD9291.

[0348] В некоторых вариантах реализации субъект проявляет нежелательную реакцию на лечение с применением терапевтического агента, отличного от соединения согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации субъект проявляет нежелательную реакцию на лечение с применением ингибитора типа I. В некоторых вариантах реализации субъект проявляет нежелательную реакцию на лечение с применением одного или более лекарственных препаратов, выбранных из гефинитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, нецитумумаба, кризотиниба, алектиниба, церитиниба, дабрафениба, траметиниба, афатиниба, сапитиниба, дакомитиниба, канертиниба, пелитиниба, WZ4002, WZ8040, WZ3146, CO-1686 и AZD9291. В некоторых вариантах реализации нежелательная реакция представляет собой активацию онкогенного

варианта EGFR, и при этом указанный онкогенный вариант содержит мутацию во внеклеточном домене указанного рецептора. В некоторых вариантах реализации нежелательная реакция представляет собой активацию онкогенного варианта рецептора HER-2, и при этом указанный онкогенный вариант содержит мутацию во внеклеточном домене указанного рецептора.

[0349] В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора, отличного от ингибитора типа I. В некоторых вариантах реализации ингибитор, отличный от ингибитора типа I, включает низкомолекулярный ингибитор типа II.

[0350] В некоторых вариантах реализации предложенный способ дополнительно включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора, отличного от ингибитора типа I. В некоторых вариантах реализации ингибитор, отличный от ингибитора типа I, включает низкомолекулярный ингибитор типа II.

[0351] В некоторых вариантах реализации предложенное соединение применяют в комбинации с терапевтически эффективным количеством ингибитора, отличного от ингибитора типа I. В некоторых вариантах реализации ингибитор, отличный от ингибитора типа I, включает низкомолекулярный ингибитор типа II.

[0352] В некоторых вариантах реализации композиция дополнительно содержит ингибитор, отличный от ингибитора типа I. В некоторых вариантах реализации ингибитор, отличный от ингибитора типа I, включает низкомолекулярный ингибитор типа II.

[0353] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество обеспечивает уменьшение тяжести признака или симптома рака.

[0354] В некоторых вариантах реализации признак рака включает степень злокачественности опухоли, и при этом снижение тяжести такого признака включает снижение степени злокачественности опухоли.

[0355] В некоторых вариантах реализации признак рака включает метастазирование опухоли, и при этом снижение тяжести такого признака включает устранение метастазирования или уменьшение скорости или степени метастазирования.

[0356] В некоторых вариантах реализации признак рака включает объем опухоли, и при этом снижение тяжести такого признака включает устранение опухоли или уменьшение ее объема.

[0357] В некоторых вариантах реализации симптом рака включает боль, и при этом снижение тяжести такого признака включает устранение или снижение боли.

[0358] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество вызывает период ремиссии.

[0359] В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество улучшает прогноз для субъекта.

[0360] Указанное применение (или способ предотвращения или лечения) у субъекта включает введение субъекту, нуждающемуся в таком предотвращении или лечении, терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемых солей или его фармацевтической композиции для направленного воздействия на аллостерические и/или онкогенные варианты EGFR и рецептора HER-2.

Определения

[0361] Следует понимать, что описанные в данном документе соединения включают сами соединения, а также их соли и их сольваты, при возможности. Соль, например, может быть образована между анионом и положительно заряженной группой (например, амино) в замещенном бензольном соединении. Подходящие анионы включают хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, fumarat, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат и ацетат (например, трифторацетат).

[0362] Если явно не указано иное, термины «примерно» и «приблизительно» являются синонимами. В некоторых вариантах реализации «приблизительно» и «примерно» относятся к указанному количеству, значению, дозе или продолжительности $\pm 20\%$, $\pm 15\%$, $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,5\%$. В некоторых вариантах реализации «приблизительно» и «примерно» относятся к приведенному количеству или продолжительности $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$ или $\pm 2\%$. В некоторых вариантах реализации «приблизительно» и «примерно» относятся к приведенному количеству, значению, дозе или продолжительности $\pm 5\%$. В некоторых вариантах реализации «приблизительно» и «примерно» относятся к приведенному количеству, значению, дозе или продолжительности $\pm 2\%$. В некоторых вариантах реализации «приблизительно» и «примерно» относятся к приведенному количеству, значению, дозе или продолжительности $\pm 1\%$.

[0363] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый анион» относится к аниону, подходящему для образования фармацевтически приемлемой соли.

Аналогичным образом, соль также может быть образована между катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатом) в замещенном бензольном соединении. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Замещенные бензольные соединения также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[0364] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению, например, соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме или в виде сольватов с другими молекулами растворителя. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты и дигидраты. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты этанола и сольваты ацетона.

[0365] В контексте данного документа выражения «один или более из А, В или С», «один или более А, В или С», «один или более из А, В и С», «один или более А, В и С», «выбранный из группы, состоящей из А, В и С», «выбранный из А, В и С» и т.п. используют взаимозаменяемо и все они относятся к выбору из группы, состоящей из А, В и/или С, то есть одного или более А, одного или более В, одного или более С или любой их комбинации, если не указано иное.

[0366] Следует понимать, что в описании, когда композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные компоненты, предполагается, что композиции также состоят по существу из или состоят из перечисленных компонентов. Аналогичным образом, если способы или процессы описаны как имеющие, включающие или содержащие определенные технологические стадии, указанные способы также состоят по существу из или состоят из перечисленных технологических стадий. Далее следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения при условии, что настоящее изобретение остается действующим. Более того, две или более стадий или действий могут выполняться одновременно.

[0367] Следует понимать, что соединения согласно настоящему изобретению можно получить различными способами с применением коммерчески доступных исходных веществ, соединений, известных в литературе, или из легко получаемых промежуточных соединений с применением стандартных способов и процедур синтеза, либо известных специалистам в данной области, либо которые будут очевидны специалисту в данной области техники в свете идей, изложенных в данном документе. Стандартные способы и процедуры синтеза для получения органических молекул и трансформаций и манипуляций с функциональными группами можно найти в соответствующей научной литературе или в стандартных учебниках в данной области. Не ограничиваясь каким-либо одним или несколькими источниками, классические тексты, такие как Smith, M. B., March,

J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser и M. Fieser, Fieser и Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley и Sons (1994); и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley и Sons (1995), включенные в настоящий документ посредством ссылки, являются полезными и признанными справочными учебниками по органическому синтезу, известными специалистам в данной области.

[0368] Следует понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения или предотвращения включает применение кристаллической формы соединения № 1 или его фармацевтически приемлемой соли для обеспечения такого лечения или предотвращения, как описано в данном документе. Следует также понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения или предотвращения включает применение кристаллической формы соединения № 1 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения такого состояния. Указанное лечение или предотвращение включает лечение или предотвращение заболевания у человека или животных, отличных от человека, включая грызунов и другие модели заболеваний.

[0369] Следует понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение кристаллической формы соединения № 1 или его фармацевтически приемлемой соли для обеспечения такого лечения, как описано в данном документе. Следует также понимать, что, если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение кристаллической формы соединения № 1 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного препарата для лечения такого состояния. Лечение включает лечение человека или животных, отличных от человека, включая грызунов и другие модели заболеваний.

[0370] В контексте данного документа термин «субъект», относится к субъекту, имеющему заболевание или имеющему повышенный риск развития заболевания. «Субъект» включает млекопитающее. Млекопитающее может представлять собой, например, человека или подходящее млекопитающее, отличное от человека, такое как, примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъект также может представлять собой птицу или домашнюю птицу. В одном из вариантов реализации млекопитающее представляет собой человека.

[0371] В некоторых вариантах реализации термин «субъект, нуждающийся в этом» может представлять собой субъекта, у которого ранее было диагностировано или выявлено наличие заболевания или нарушения, описанного в данном документе. Субъект, нуждающийся в этом, также может представлять собой субъекта, который страдает заболеванием или нарушением, описанным в данном документе. В качестве альтернативы, субъект, нуждающийся в этом, может представлять собой субъекта, который имеет повышенный риск развития такого заболевания или нарушения по сравнению с популяцией в целом (т. е. субъекта, который предрасположен к развитию такого нарушения по сравнению с популяцией в целом). Субъект, нуждающийся в этом, может иметь резистентное или устойчивое заболевание или нарушение, описанное в данном документе (т. е. заболевание или нарушение, описанное в данном документе, которое не отвечает или еще не ответило на лечение). Субъект, нуждающийся в этом, может быть устойчивым в начале лечения или может стать устойчивым в ходе лечения. В некоторых вариантах реализации субъект, нуждающийся в этом, получил все известные эффективные средства терапии для лечения заболевания или нарушения, описанного в данном документе, но они не дали результата. В некоторых вариантах реализации субъект, нуждающийся в этом, получал по меньшей мере одно средство предшествующей терапии.

[0372] В контексте данного документа термин «лечение» или «лечить» описывает ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включает введение соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения или для устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин «лечить» может также включать обработку клетки *in vitro* или лечение животной модели.

[0373] Следует понимать, что кристаллическую форму соединения № 1 или его фармацевтически приемлемой соли можно или также можно использовать для предотвращения соответствующего заболевания, состояния или расстройства или можно использовать для выявления подходящих кандидатов для таких целей.

[0374] В контексте данного документа термин «предотвращение», «предотвращать» или «защита от» описывает уменьшение симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или нарушения или устранение их появления.

[0375] Следует понимать, что «растворимость» или «степень растворимости» относится к свойству полиморфа (например, формы А, В, С, D, E, F, G, H, I, J, K или L), описанного в данном документе, растворяться в жидком растворителе и образовывать гомогенный раствор. В некоторых вариантах реализации растворимость выражают в виде

концентрации, либо по массе растворенного вещества на единицу объема растворителя (например, г растворенного вещества на кг растворителя, г на дл (100 мл), мг/мл и т. д.), в виде молярности, моляльности, мольной доли, либо с помощью других аналогичных описаний концентрации. Специалисту в данной области техники может быть понятно, что максимальное равновесное количество растворенного вещества, которое может растворяться на количество растворителя, представляет собой растворимость такого растворенного вещества в данном растворителе в указанных условиях, включающих температуру, давление, рН и природу растворителя.

[0376] В контексте данного документа термин «стабильный» относится к полиморфу, который сохраняет чистоту, внешний вид и/или аналитические параметры в течение определенного времени и при определенной температуре по сравнению с выделенным полиморфом. В некоторых вариантах реализации «стабильный» полиморф содержит менее примерно 10%, примерно 9%, примерно 8%, примерно 7%, примерно 6%, примерно 5%, примерно 4%, примерно 3%, примерно 2%, примерно 1%, примерно 0,9%, примерно 0,8%, примерно 0,7%, примерно 0,6%, примерно 0,5%, примерно 0,4%, примерно 0,3%, примерно 0,2% или примерно 0,1% примеси в течение установленного периода времени (например, 1 дня, 2 дней, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, одной недели, двух недель, трех недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев или четырех месяцев).

[0377] В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» представляет собой состав, содержащий соединения согласно настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В одном из вариантов реализации фармацевтическая композиция представлена в нерасфасованной или стандартной лекарственной форме. Стандартная лекарственная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, пакет для внутривенной инфузии, таблетку, один насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава описанного соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в стандартной дозе композиции является эффективным количеством и меняется в соответствии с конкретным применяемым лечением. Специалисту в данной области техники будет понятно, что иногда необходимо вносить обычные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от способа введения. Предусмотрены различные способы, в том числе пероральный, пульмональный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрибрюшинный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, внутриплевральный, интратекальный, интраназальный и т.п. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения

согласно настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В одном из вариантов реализации активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

[0378] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к тем соединениям, анионам, катионам, веществам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые в рамках здравого медицинского суждения подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без проявления чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

[0379] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» означает вспомогательное вещество, которое можно применять для получения фармацевтической композиции, которая в целом безопасна, нетоксична и не является ни биологически, ни иным образом нежелательной и включает вспомогательное вещество, приемлемое для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения человеком. Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество», применяемый в описании и формуле изобретения, включает как одно, так и более чем одно такое вспомогательное вещество.

[0380] В контексте данного документа термин «фармацевтически эффективное количество» относится к количеству фармацевтического агента, необходимому для лечения, облегчения или предотвращения выявленного заболевания или состояния или для проявления обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего действия. Такое действие можно обнаружить с помощью любого способа анализа, известного в данной области. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и состояния здоровья субъекта; природы и степени состояния; и терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Фармацевтически эффективные количества для данной ситуации можно определить с помощью рутинных экспериментов, которые находятся в пределах компетенции и суждения лечащего врача.

[0381] Следует понимать, что для соединений согласно настоящему изобретению, способных дополнительно образовывать соли, все из указанных форм также рассматриваются в рамках объема заявленного изобретения.

[0382] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным соединений согласно настоящему изобретению, при этом

исходное соединение модифицировано путем получения его кислых или основных солей. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль соединения также является пролекарством соединения. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, такие как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, например, карбоновые кислоты и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или соли четвертичного аммония исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются ими, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, двухосновной карбоновой, карбоновой, лимонной, этилендиаминтетрауксусной, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиарсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, соляной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтоевой, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субуксусной, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислот и часто встречающихся аминокислот, например, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

[0383] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло[2,2,2]окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, трет-бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и т.п. Настоящее изобретение также включает соли, образующиеся, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин и т.п. Следует понимать, что в форме соли отношение соединения к

катиону или аниону соли может составлять 1:1 или любое отношение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

[0384] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные в данном документе, одной и той же соли.

[0385] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли вводят перорально, назально, трансдермально, пульмонально, ингаляционно, буккально, сублингвально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, внутривенно, интратекально и парентерально. В одном из вариантов реализации предложенное соединение вводят перорально. Специалисту в данной области известны преимущества определенных способов введения.

[0386] Режим дозирования с применением указанных соединений выбирают в зависимости от множества факторов, включая тип, вид, возраст, массу, пол и медицинский диагноз пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; способ введения; функционирование почек и печени пациента; и конкретное применяемое соединение или его соль. Обычный квалифицированный врач или ветеринар может легко определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[0387] Методики приготовления и введения описанных соединений согласно настоящему изобретению можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В одном из вариантов реализации описанные в данном документе соединения и их фармацевтически приемлемые соли используют в фармацевтических препаратах в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Предложенные соединения будут присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения требуемого размера дозировки в диапазоне, описанном в данном документе.

[0388] Все применяемые в данном документе проценты и соотношения приведены по массе, если не указано иное. Другие особенности и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, применимые при практической реализации настоящего изобретения. Указанные примеры не ограничивают заявленное изобретение. На основании настоящего изобретения специалист в данной области техники может

определить и использовать другие компоненты и методологию, применимые при практической реализации настоящего изобретения.

[0389] Все публикации и патентные документы, цитируемые в данном документе, включены в описание посредством ссылки, как если бы каждая такая публикация или документ были специально и отдельно указаны для включения в настоящий документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не является признанием того, что какие-либо из них относятся к известному уровню техники, а также не является признанием их содержания или даты. Теперь, когда настоящее изобретение было представлено посредством письменного описания, специалисты в данной области поймут, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике в различных вариантах реализации и что приведенное выше описание и приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения последующей формулы изобретения.

Иллюстративные варианты реализации

[0390] Вариант реализации 1. Морфологическая форма соединения № 1, его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

[0391] Вариант реализации 2. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой кристаллическую форму.

[0392] Вариант реализации 3. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму А, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0393] Вариант реализации 4. Морфологическая форма согласно варианту реализации 3, отличающаяся тем, что указанная форма А характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$ и $17,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$ и $17,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, 4,8, 5,6 и 17,6 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0394] Вариант реализации 5. Морфологическая форма согласно варианту реализации 4, отличающаяся тем, что указанная форма А дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $9,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $9,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, 9,6, 20,0 и 24,6 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0395] Вариант реализации 6. Морфологическая форма согласно варианту реализации 3, отличающаяся тем, что указанная форма А характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$ и $17,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$ и $17,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, 4,8, 5,6 и 17,6 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, $17,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,8$, $5,6$, $9,6$, $17,6$, $20,0$ и $24,6$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0396] Вариант реализации 7. Морфологическая форма согласно варианту реализации 3, отличающаяся тем, что указанная форма А характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 1.

[0397] Вариант реализации 8. Морфологическая форма согласно варианту реализации 3, отличающаяся тем, что указанная форма А характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 76 ± 20 , 141 ± 20 , 156 ± 20 и 170 ± 20 °C (например, 76 ± 10 , 141 ± 10 , 156 ± 10 и 170 ± 10 °C (например, 76 ± 5 , 141 ± 5 , 156 ± 5 и 170 ± 5 °C (например, 76 ± 4 , 141 ± 4 , 156 ± 4 и 170 ± 4 °C (например, 76 ± 3 , 141 ± 3 , 156 ± 3 и 170 ± 3 °C (например, 76 ± 2 , 141 ± 2 , 156 ± 2 и 170 ± 2 °C (например, 76 ± 1 , 141 ± 1 , 156 ± 1 и 170 ± 1 °C (например, $76 \pm 0,5$, $141 \pm 0,5$, $156 \pm 0,5$ и $170 \pm 0,5$ °C)))))).

[0398] Вариант реализации 9. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму В, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0399] Вариант реализации 10. Морфологическая форма согласно варианту реализации 9, отличающаяся тем, что указанная форма В характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $6,5 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $18,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $6,5 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $18,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, $6,5$, $16,7$ и $18,6$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0400] Вариант реализации 11. Морфологическая форма согласно варианту реализации 10, отличающаяся тем, что указанная форма В дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $3,2 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$ и $17,7 \pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2 \pm 0,1$, $13,4 \pm 0,1$ и $17,7 \pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $13,4$ и $17,7$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0401] Вариант реализации 12. Морфологическая форма согласно варианту реализации 9, отличающаяся тем, что указанная форма В характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $3,2 \pm 0,2$, $6,5 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$ и $18,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2 \pm 0,1$, $6,5 \pm 0,1$, $13,4 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$, $17,7 \pm 0,1$ и $18,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $6,5$, $13,4$, $16,7$, $17,7$ и $18,6$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0402] Вариант реализации 13. Морфологическая форма согласно варианту реализации 9, отличающаяся тем, что указанная форма В характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 2.

[0403] Вариант реализации 14. Морфологическая форма согласно варианту реализации 9, отличающаяся тем, что указанная форма В характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 155 ± 20 и 176 ± 20 °С (например, 155 ± 10 и 176 ± 10 °С (например, 155 ± 5 и 176 ± 5 °С (например, 155 ± 4 и 176 ± 4 °С (например, 155 ± 3 и 176 ± 3 °С (например, 155 ± 2 и 176 ± 2 °С (например, 155 ± 1 и 176 ± 1 °С (например, $155 \pm 0,5$ и $176 \pm 0,5$ °С)))))).

[0404] Вариант реализации 15. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму С, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0405] Вариант реализации 16. Морфологическая форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная форма С характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ °2 θ (например, $16,1 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,1 \pm 0,1$ °2 θ (например, $16,1$, $16,7$ и $19,1$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0406] Вариант реализации 17. Морфологическая форма согласно варианту реализации 16, отличающаяся тем, что указанная форма С дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $4,0 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$ и $14,1 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0 \pm 0,1$, $12,6 \pm 0,1$ и $14,1 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $12,6$ и $14,1$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0407] Вариант реализации 18. Морфологическая форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная форма С характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,0 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0 \pm 0,1$, $12,6 \pm 0,1$, $14,1 \pm 0,1$, $16,1 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,1 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $12,6$, $14,1$, $16,1$, $16,7$ и $19,1$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0408] Вариант реализации 19. Морфологическая форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная форма С характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 3.

[0409] Вариант реализации 20. Морфологическая форма согласно варианту реализации 15, отличающаяся тем, что указанная форма С характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 181 ± 20 °С (например, 181 ± 10 °С (например, 181 ± 5 °С

(например, 181 ± 4 °C (например, 181 ± 3 °C (например, 181 ± 2 °C (например, 181 ± 1 °C (например, $181 \pm 0,5$ °C)))))))).

[0410] Вариант реализации 21. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму D, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0411] Вариант реализации 22. Морфологическая форма согласно варианту реализации 21, отличающаяся тем, что указанная форма D характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $15,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,3 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$ и $23,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,3$, $19,3$ и $23,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0412] Вариант реализации 23. Морфологическая форма согласно варианту реализации 22, отличающаяся тем, что указанная форма D дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $5,4 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$ и $18,8 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $9,7 \pm 0,1$ и $18,8 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$ и $18,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0413] Вариант реализации 24. Морфологическая форма согласно варианту реализации 21, отличающаяся тем, что указанная форма D характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,4 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $9,7 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$, $18,8 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$ и $23,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$, $15,3$, $18,8$, $19,3$ и $23,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0414] Вариант реализации 25. Морфологическая форма согласно варианту реализации 21, отличающаяся тем, что указанная форма D характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 4.

[0415] Вариант реализации 26. Морфологическая форма согласно варианту реализации 21, отличающаяся тем, что указанная форма D характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 128 ± 20 , 149 ± 20 и 175 ± 20 °C (например, 128 ± 10 , 149 ± 10 и 175 ± 10 °C (например, 128 ± 5 , 149 ± 5 и 175 ± 5 °C (например, 128 ± 4 , 149 ± 4 и 175 ± 4 °C (например, 128 ± 3 , 149 ± 3 и 175 ± 3 °C (например, 128 ± 2 , 149 ± 2 и 175 ± 2 °C (например, 128 ± 1 , 149 ± 1 и 175 ± 1 °C (например, $128 \pm 0,5$, $149 \pm 0,5$ и $175 \pm 0,5$ °C)))))))).

[0416] Вариант реализации 27. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму E, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0417] Вариант реализации 28. Морфологическая форма согласно варианту реализации 27, отличающаяся тем, что указанная форма E характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $7,4 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$ и $16,3 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,4 \pm 0,1$, $15,8 \pm 0,1$ и $16,3 \pm 0,1$ °2 θ (например, 7,4, 15,8 и 16,3 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0418] Вариант реализации 29. Морфологическая форма согласно варианту реализации 28, отличающаяся тем, что указанная форма E дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $13,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $13,3 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$ и $22,4 \pm 0,1$ °2 θ (например, 13,3, 19,2 и 22,4 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0419] Вариант реализации 30. Морфологическая форма согласно варианту реализации 27, отличающаяся тем, что указанная форма E характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $7,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,4 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$, $15,8 \pm 0,1$, $16,3 \pm 0,1$, $19,2 \pm 0,1$ и $22,4 \pm 0,1$ °2 θ (например, 7,4, 13,3, 15,8, 16,3, 19,2 и 22,4 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0420] Вариант реализации 31. Морфологическая форма согласно варианту реализации 27, отличающаяся тем, что указанная форма E характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 5.

[0421] Вариант реализации 32. Морфологическая форма согласно варианту реализации 27, отличающаяся тем, что указанная форма E характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 173 ± 20 °C (например, 173 ± 10 °C (например, 173 ± 5 °C (например, 173 ± 4 °C (например, 173 ± 3 °C (например, 173 ± 2 °C (например, 173 ± 1 °C (например, $173 \pm 0,5$ °C)))))))).

[0422] Вариант реализации 33. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму F, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0423] Вариант реализации 34. Морфологическая форма согласно варианту реализации 33, отличающаяся тем, что указанная форма F характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $5,5 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$ и $21,9 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,5 \pm 0,1$, $16,4 \pm 0,1$ и $21,9 \pm 0,1$ °2 θ (например, 5,5, 16,4 и 21,9 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0424] Вариант реализации 35. Морфологическая форма согласно варианту реализации 34, отличающаяся тем, что указанная форма F дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $7,2 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$ и $15,2 \pm 0,2$ °2 θ (например,

7,2±0,1, 14,5±0,1 и 15,2±0,1 °2θ (например, 7,2, 14,5 и 15,2 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0425] Вариант реализации 36. Морфологическая форма согласно варианту реализации 33, отличающаяся тем, что указанная форма F характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из 5,5±0,2, 7,2±0,2, 14,5±0,2, 15,2±0,2, 16,4±0,2 и 21,9±0,2 °2θ (например, 5,5±0,1, 7,2±0,1, 14,5±0,1, 15,2±0,1, 16,4±0,1 и 21,9±0,1 °2θ (например, 5,5, 7,2, 14,5, 15,2, 16,4 и 21,9 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0426] Вариант реализации 37. Морфологическая форма согласно варианту реализации 33, отличающаяся тем, что указанная форма F характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 6.

[0427] Вариант реализации 38. Морфологическая форма согласно варианту реализации 33, отличающаяся тем, что указанная форма F характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 48 ± 20, 80 ± 20, 146 ± 20 и 174 ± 20 °C (например, 48 ± 10, 80 ± 10, 146 ± 10 и 174 ± 10 °C (например, 48 ± 5, 80 ± 5, 146 ± 5 и 174 ± 5 °C (например, 48 ± 4, 80 ± 4, 146 ± 4 и 174 ± 4 °C (например, 48 ± 3, 80 ± 3, 146 ± 3 и 174 ± 3 °C (например, 48 ± 2, 80 ± 2, 146 ± 2 и 174 ± 2 °C (например, 48 ± 1, 80 ± 1, 146 ± 1 и 174 ± 1 °C (например, 48 ± 0,5, 80 ± 0,5, 146 ± 0,5 и 174 ± 0,5 °C)))))))).

[0428] Вариант реализации 39. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму G, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0429] Вариант реализации 40. Морфологическая форма согласно варианту реализации 39, отличающаяся тем, что указанная форма G характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при 4,0±0,2, 5,3±0,2 и 16,0±0,2 °2θ (например, 4,0±0,1, 5,3±0,1 и 16,0±0,1 °2θ (например, 4,0, 5,3 и 16,0 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0430] Вариант реализации 41. Морфологическая форма согласно варианту реализации 40, отличающаяся тем, что указанная форма G дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из 7,1±0,2, 16,7±0,2 и 19,2±0,2 °2θ (например, 7,1±0,1, 16,7±0,1 и 19,2±0,1 °2θ (например, 7,1, 16,7 и 19,2 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0431] Вариант реализации 42. Морфологическая форма согласно варианту реализации 39, отличающаяся тем, что указанная форма G характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном

из $4,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $7,1 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,2 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0 \pm 0,1$, $5,3 \pm 0,1$, $7,1 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,2 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $5,3$, $7,1$, $16,0$, $16,7$ и $19,2$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0432] Вариант реализации 43. Морфологическая форма согласно варианту реализации 39, отличающаяся тем, что указанная форма G характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 7.

[0433] Вариант реализации 44. Морфологическая форма согласно варианту реализации 39, отличающаяся тем, что указанная форма G характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 34 ± 20 , 175 ± 20 и 182 ± 20 °C (например, 34 ± 10 , 175 ± 10 и 182 ± 10 °C (например, 34 ± 5 , 175 ± 5 и 182 ± 5 °C (например, 34 ± 4 , 175 ± 4 и 182 ± 4 °C (например, 34 ± 3 , 175 ± 3 и 182 ± 3 °C (например, 34 ± 2 , 175 ± 2 и 182 ± 2 °C (например, 34 ± 1 , 175 ± 1 и 182 ± 1 °C (например, $34 \pm 0,5$, $175 \pm 0,5$ и $182 \pm 0,5$ °C)))))).

[0434] Вариант реализации 45. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму H, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0435] Вариант реализации 46. Морфологическая форма согласно варианту реализации 45, отличающаяся тем, что указанная форма H характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $4,6 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$ и $17,0 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,6 \pm 0,1$, $13,8 \pm 0,1$ и $17,0 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,6$, $13,8$ и $17,0$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0436] Вариант реализации 47. Морфологическая форма согласно варианту реализации 46, отличающаяся тем, что указанная форма H дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $5,6 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$ и $17,8 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,6 \pm 0,1$, $8,6 \pm 0,1$ и $17,8 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,6$, $8,6$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0437] Вариант реализации 48. Морфологическая форма согласно варианту реализации 45, отличающаяся тем, что указанная форма H характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,6 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$ и $17,8 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,6 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $8,6 \pm 0,1$, $13,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$ и $17,8 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,6$, $5,6$, $8,6$, $13,8$, $17,0$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0438] Вариант реализации 49. Морфологическая форма согласно варианту реализации 45, отличающаяся тем, что указанная форма H характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 8.

[0439] Вариант реализации 50. Морфологическая форма согласно варианту реализации 45, отличающаяся тем, что указанная форма Н характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 62 ± 20 и 153 ± 20 °С (например, 62 ± 10 и 153 ± 10 °С (например, 62 ± 5 и 153 ± 5 °С (например, 62 ± 4 и 153 ± 4 °С (например, 62 ± 3 и 153 ± 3 °С (например, 62 ± 2 и 153 ± 2 °С (например, 62 ± 1 и 153 ± 1 °С (например, $62 \pm 0,5$ и $153 \pm 0,5$ °С)))))))).

[0440] Вариант реализации 51. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму I, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0441] Вариант реализации 52. Морфологическая форма согласно варианту реализации 51, отличающаяся тем, что указанная форма I характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $5,1 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$ и $21,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$ и $21,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $20,4$ и $21,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0442] Вариант реализации 53. Морфологическая форма согласно варианту реализации 52, отличающаяся тем, что указанная форма I дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $17,0 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $17,0 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $17,0$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0443] Вариант реализации 54. Морфологическая форма согласно варианту реализации 51, отличающаяся тем, что указанная форма I характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,1 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $17,0$, $20,4$, $21,5$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0444] Вариант реализации 55. Морфологическая форма согласно варианту реализации 51, отличающаяся тем, что указанная форма I характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 9.

[0445] Вариант реализации 56. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму J, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0446] Вариант реализации 57. Морфологическая форма согласно варианту реализации 56, отличающаяся тем, что указанная форма J характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $4,5 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ °2 θ (например,

4,5±0,1, 17,9±0,1 и 22,5±0,1 °2θ (например, 4,5, 17,9 и 22,5 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0447] Вариант реализации 58. Морфологическая форма согласно варианту реализации 57, отличающаяся тем, что указанная форма J дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из 5,1±0,2, 10,4±0,2 и 16,0±0,2 °2θ (например, 5,1±0,1, 10,4±0,1 и 16,0±0,1 °2θ (например, 5,1, 10,4 и 16,0 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0448] Вариант реализации 59. Морфологическая форма согласно варианту реализации 56, отличающаяся тем, что указанная форма J характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из 4,5±0,2, 5,1±0,2, 10,4±0,2, 16,0±0,2, 17,9±0,2 и 22,5±0,2 °2θ (например, 4,5±0,1, 5,1±0,1, 10,4±0,1, 16,0±0,1, 17,9±0,1 и 22,5±0,1 °2θ (например, 4,5, 5,1, 10,4, 16,0, 17,9 и 22,5 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0449] Вариант реализации 60. Морфологическая форма согласно варианту реализации 59, отличающаяся тем, что указанная форма J характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 10.

[0450] Вариант реализации 61. Морфологическая форма согласно варианту реализации 56, отличающаяся тем, что указанная форма J характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 137 ± 20 и 166 ± 20 °C (например, 137 ± 10 и 166 ± 10 °C (например, 137 ± 5 и 166 ± 5 °C (например, 137 ± 4 и 166 ± 4 °C (например, 137 ± 3 и 166 ± 3 °C (например, 137 ± 2 и 166 ± 2 °C (например, 137 ± 1 и 166 ± 1 °C (например, 137 ± 0,5 и 166 ± 0,5 °C)))))))).

[0451] Вариант реализации 62. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму К, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0452] Вариант реализации 63. Морфологическая форма согласно варианту реализации 62, отличающаяся тем, что указанная форма К характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при 5,2±0,2, 17,0±0,2 и 20,5±0,2 °2θ (например, 5,2±0,1, 17,0±0,1 и 20,5±0,1 °2θ (например, 5,2, 17,0 и 20,5 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0453] Вариант реализации 64. Морфологическая форма согласно варианту реализации 63, отличающаяся тем, что указанная форма К дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из 6,8±0,2, 21,6±0,2 и 22,4±0,2 °2θ (например, 6,8±0,1, 21,6±0,1 и 22,4±0,1 °2θ (например, 6,8, 21,6 и 22,4 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

[0454] Вариант реализации 65. Морфологическая форма согласно варианту реализации 62, отличающаяся тем, что указанная форма К характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,2 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,2 \pm 0,1$, $6,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $20,5 \pm 0,1$, $21,6 \pm 0,1$ и $22,4 \pm 0,1$ °2 θ (например, 5,2, 6,8, 17,0, 20,5, 21,6 и 22,4 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0455] Вариант реализации 66. Морфологическая форма согласно варианту реализации 62, отличающаяся тем, что указанная форма К характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 11.

[0456] Вариант реализации 67. Морфологическая форма согласно варианту реализации 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму L, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль.

[0457] Вариант реализации 68. Морфологическая форма согласно варианту реализации 67, отличающаяся тем, что указанная форма L характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей пики при $5,4 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $7,8 \pm 0,1$ и $19,3 \pm 0,1$ °2 θ (например, 5,4, 7,8 и 19,3 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0458] Вариант реализации 69. Морфологическая форма согласно варианту реализации 68, отличающаяся тем, что указанная форма L дополнительно содержит по меньшей мере один пик при значении угла, выбранном из $14,8 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$ и $16,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $14,8 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$ и $16,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, 14,8, 15,3 и 16,6 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0459] Вариант реализации 70. Морфологическая форма согласно варианту реализации 67, отличающаяся тем, что указанная форма L характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,4 \pm 0,2$, $7,8 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $16,6 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $7,8 \pm 0,1$, $14,8 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$, $16,6 \pm 0,1$ и $19,3 \pm 0,1$ °2 θ (например, 5,4, 7,8, 14,8, 15,3, 16,6 и 19,3 °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

[0460] Вариант реализации 71. Морфологическая форма согласно варианту реализации 67, отличающаяся тем, что указанная форма L характеризуется XRPD дифрактограммой, по существу аналогичной дифрактограмме, приведенной на Фиг. 12.

[0461] Вариант реализации 72. Морфологическая форма согласно любым предшествующим вариантам реализации, чистота которой составляет по меньшей мере 90, 95, 96, 97, 98 или 99%.

[0462] Вариант реализации 73. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество любой из морфологических форм согласно любым предшествующим вариантам реализации или их комбинацию и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0463] Вариант реализации 74. Способ ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации.

[0464] Вариант реализации 75. Способ ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции согласно любому из предшествующих вариантов реализации.

[0465] Вариант реализации 76. Способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации.

[0466] Вариант реализации 77. Способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции согласно любому из предшествующих вариантов реализации.

[0467] Вариант реализации 78. Способ предотвращения или лечения рака, включающий:
i) идентификацию субъекта-кандидата в качестве субъекта, нуждающегося в таком лечении, когда у указанного субъекта присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB; и ii) введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации.

[0468] Вариант реализации 79. Способ предотвращения или лечения рака, включающий:
i) идентификацию субъекта-кандидата в качестве субъекта, нуждающегося в таком лечении, когда у указанного субъекта присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB; и ii) введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции согласно любому из предшествующих вариантов реализации.

[0469] Вариант реализации 80. Способ предотвращения или лечения рака, включающий:
i) идентификацию субъекта-кандидата в качестве субъекта, нуждающегося в таком лечении, когда в биологическом образце, полученном от указанного субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB; и ii) введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации.

[0470] Вариант реализации 81. Способ предотвращения или лечения рака, включающий: i) идентификацию субъекта-кандидата в качестве субъекта, нуждающегося в таком лечении, когда в биологическом образце, полученном от указанного субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB; и ii) введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, фармацевтической композиции согласно любому из предшествующих вариантов реализации.

[0471] Вариант реализации 82. Способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации, когда установлено, что у субъекта присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0472] Вариант реализации 83. Способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации, когда установлено, что у субъекта присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0473] Вариант реализации 84. Способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации, когда установлено, что в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0474] Вариант реализации 85. Способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, фармацевтической композиции согласно любому из предшествующих вариантов реализации, когда установлено, что в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0475] Вариант реализации 86. Морфологическая форма согласно любому из предшествующих вариантов реализации для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

[0476] Вариант реализации 87. Фармацевтическая композиция согласно любому из предшествующих вариантов реализации для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

[0477] Вариант реализации 88. Морфологическая форма согласно любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предотвращения или лечения рака.

[0478] Вариант реализации 89. Фармацевтическая композиция согласно любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предотвращения или лечения рака.

[0479] Вариант реализации 90. Морфологическая форма согласно любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предотвращения или лечения рака у субъекта, когда у указанного субъекта присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0480] Вариант реализации 91. Фармацевтическая композиция согласно любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предотвращения или лечения рака у субъекта, когда у указанного субъекта присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0481] Вариант реализации 92. Морфологическая форма согласно любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предотвращения или лечения рака у субъекта, когда в биологическом образце, полученном от указанного субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0482] Вариант реализации 93. Фармацевтическая композиция согласно любому из предшествующих вариантов реализации для применения для предотвращения или лечения рака у субъекта, когда в биологическом образце, полученном от указанного субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

[0483] Вариант реализации 94. Применение морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации для получения лекарственного препарата для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

[0484] Вариант реализации 95. Применение морфологической формы согласно любому из предшествующих вариантов реализации для получения лекарственного препарата для предотвращения или лечения рака.

[0485] Вариант реализации 96. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак представляет собой солидную опухоль.

[0486] Вариант реализации 97. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластому (GBM), рак головы и шеи, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или любой их подтип.

[0487] Вариант реализации 98. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак представляет собой глиобластому (GBM) или любой ее подтип.

[0488] Вариант реализации 99. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак представляет собой глиобластому.

[0489] Вариант реализации 100. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

[0490] Вариант реализации 101. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант представляет собой онкогенный вариант в рецепторе ErbB.

[0491] Вариант реализации 102. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант в рецепторе ErbB представляет собой аллостерический вариант.

[0492] Вариант реализации 103. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант представляет собой онкогенный вариант в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR).

[0493] Вариант реализации 104. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант в EGFR представляет собой аллостерический вариант.

[0494] Вариант реализации 105. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант представляет собой онкогенный вариант рецептора HER2.

[0495] Вариант реализации 106. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант в рецепторе HER2 представляет собой аллостерический вариант рецептора HER2.

[0496] Вариант реализации 107. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант представляет собой онкогенный вариант в рецепторе HER-4.

[0497] Вариант реализации 108. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что субъект или рак нечувствителен или устойчив к лечению с помощью одного или более препаратов, выбранных из гефинитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба и нецитумумаба.

[0498] Вариант реализации 109. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит делецию экзона 20 или его части, и при этом рак, опухоль или ее клетка не содержат онкогенной вариации в последовательности, кодирующей один или более участков, выбранных из киназного домена EGFR (KD), BRAF, NTRK и KRAS.

[0499] Вариант реализации 110. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит делецию экзона 20 или его части, и при этом рак, опухоль или ее клетка не содержат маркер, указывающий на чувствительность к иммунотерапии.

[0500] Вариант реализации 111. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что онкогенный вариант или онкогенную мутацию обнаруживают с помощью диагностики, одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

[0501] Вариант реализации 112. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что субъект проявляет нежелательную реакцию на лечение с применением ингибитора типа I.

[0502] Вариант реализации 113. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение согласно любому из предшествующих вариантов реализации, отличающиеся тем, что субъект проявляет нежелательную реакцию на лечение с применением одного или более лекарственных препаратов, выбранных из гефинитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, нецитумумаба, кризотиниба, алектиниба,

церитиниба, дабрафениба, траметиниба, афатиниба, сапитиниба, дакомитиниба, канертиниба, пелитиниба, WZ4002, WZ8040, WZ3146, CO-1686 и AZD9291.

ПРИМЕРЫ

[0503] Следует понимать, что экспериментальные значения, приведенные в настоящей заявке, являются приблизительными и допускают инструментальные вариации.

[0504] *Порошковый рентгеновский дифрактометр (XRPD)*: Анализ методом XRPD проводили с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра Bruker D8 Advance. Анализ проводили с применением параметров, приведенных ниже.

Способ XRPD 1	
Детектор	LYNXEYE_XE_T(1D-режим)
Открытый угол	2,94°
Режим сканирования	Быстрый позиционно-чувствительный детектор в непрерывном режиме (PSD)
Излучение	Cu/K-альфа1 ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$)
Мощность генератора рентгеновского излучения	40 кВ, 40 мА
Размер шага	0,02°
Время на шаг	0,12 секунды на шаг
Диапазон сканирования	от 3° до 40°
Щели для прохождения первичного пучка	Моторизованная щель Twin_Primary 10,0 мм по длине образца; аксиальная щель Соллера SollerMount 2,5°
Щели для прохождения вторичного пучка	Щель Соллера детектора OpticsMount 2,5°; моторизованная щель Twin_Secondary 5,2 мм
Скорость вращения образца	15 об/мин
Способ XRPD 2	
Детектор	LYNXEYE_XE_T(1D-режим)
Открытый угол	2,94°
Режим сканирования	Быстрый PSD в непрерывном режиме
Излучение	Cu/K-альфа1 ($\lambda=1,5418 \text{ \AA}$)
Мощность генератора рентгеновского излучения	40 кВ, 40 мА
Размер шага	0,02°
Время на шаг	0,3 секунды на шаг
Диапазон сканирования	От 2° до 40°
Щели для прохождения первичного пучка	Моторизованная щель Twin_Primary 10,0 мм по длине образца; аксиальная щель Соллера SollerMount 2,5°
Щели для прохождения вторичного пучка	Щель Соллера детектора OpticsMount 2,5°; моторизованная щель Twin_Secondary 5,2 мм
Скорость вращения образца	15 об/мин

[0505] *Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)*: Анализ методом ДСК проводили с помощью TA Discover 2500. Анализ проводили с применением параметров, приведенных ниже.

Кювета для образцов	Кювета Tzero и герметичная крышка Tzero с точечным отверстием
Диапазон температур	от 30 до 250 °С
Скорость нагрева	10 °С/мин
Расход азота	50 мл/мин
Масса образца	~1-2 мг

[0506] *Термический гравиметрический анализ (TGA)*: Анализ методом TGA проводили с помощью Discover 5500. Анализ проводили с применением параметров, приведенных ниже.

Кювета для образцов	Алюминиевая, открытая
Расход азота	Расход при равновесии 10 мл/мин; образец 25 мл/мин
Начальная температура	Условия окружающей среды (ниже 35 °С)
Конечная температура	300 °С (Потеря массы соединения составляет не более 20% (масс./масс.))
Скорость нагрева	10 °С/мин
Масса образца	~2-10 мг

[0507] *Динамическая сорбция паров (ДСП)*: Анализ методом ДСП проводили с помощью Intrinsic. Анализ проводили с применением параметров, приведенных ниже.

Способ 1 (для формы С)	
Общий расход газа	200 куб. см
Температура в печи	25 °С
Растворитель	Вода
Способ	Цикл: 40-0-95-0-40% относительной влажности Размер шага: 10% Равновесие: 0,002 dm/dt (%/мин) Минимальная продолжительность стабильности dm/dt: 60 мин Максимальное время шага dm/dt: 360 мин
Способ 2 (для формы F)	
Общий расход газа	200 куб. см
Температура в печи	25 °С
Растворитель	Вода
Способ	Цикл: 40-95-0-95-40% относительной влажности Размер шага: 10% Равновесие: 0,002 dm/dt (%/мин) Минимальная продолжительность стабильности dm/dt: 60 мин. Максимальное время шага dm/dt: 360 мин.

[0508] *Анализ Карла Фишера:* Анализ Карла Фишера проводили с применением кулонометрического титратора KF Mettler Toledo CF Titrator C30 посредством кулонометрического способа.

[0509] *Микроскопия в поляризованном свете (PLM):* Анализ методом PLM проводили с применением BX53LED OLYMPUS с помощью скрещенного поляризатора с добавлением силиконового масла.

[0510] *Ядерный магнитный резонанс (ЯМР):* Анализ методом ЯМР проводили с помощью Bruker Avance-AV 400M при частоте 400 МГц и 5 мм зонда PABBO BB-1H/D, 8 сканирований, температура 297,6 К и релаксационная задержка 1 секунда.

[0511] *Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ):* Анализ методом ВЭЖХ проводили с помощью SHIMADZU LC-20AD/бинарного насоса Agilent 1260 infinity II. Анализ проводили с применением параметров, приведенных ниже.

Способ ВЭЖХ	Длина волны: 272 нм		
	Колонка: PDS-HPLC-010		
	Детектор: Диодно-матричный детектор (DAD)		
	Температура колонки: 50 °С		
	Скорость потока: 1,0 мл/мин		
	Подвижная фаза А: 375 мкл ТФУ (трифторуксусная кислота) в 1 л воды		
	Подвижная фаза В: 187,5 мкл ТФУ в 1 л ацетонитрила (ACN)		
	Объем введенной пробы: 5 мкл		
	Градиент:		
	Время (мин)	Подвижная фаза А (%)	Подвижная фаза В (%)
0,01	95	5	
1,0	95	5	
6,0	20	80	
8,0	20	80	
8,1	95	5	
9,9	95	5	
10,0		Конец цикла	

Пример 1. Получение кристаллических форм

[0512] Кристаллическую форму согласно настоящему изобретению можно получить в соответствии с одним или более из протоколов, описанных в данном документе.

[0513] *Протокол 1: Приведение в равновесие с растворителями при температуре 25 °С в течение 2 недель.* Примерно 20 мг формы А приводили в равновесие в подходящем количестве растворителя при 25 °С в течение 2 недель с применением пластины для смешивания. Полученную суспензию фильтровали.

[0514] *Протокол 2: Приведение в равновесие с растворителями при температуре 50 °С в течение 1 недели.* Примерно 30 мг формы А приводили в равновесие в подходящем

количестве растворителя при 50 °С в течение 1 недели с применением пластины для смешивания. Полученную суспензию фильтровали.

[0515] *Протокол 3: Приведение в равновесие с растворителями в температурном цикле.*

Примерно 30 мг формы А приводили в равновесие в подходящем количестве растворителя в температурном цикле от 5 °С до 50 °С при скорости нагревания/охлаждения 0,2 °С/мин в течение 10 циклов.

[0516] *Протокол 4: Кристаллизация при комнатной температуре путем медленного выпаривания.*

Примерно 10 мг формы А растворяли в подходящем количестве растворителя. Полученный раствор фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Затем отфильтрованный раствор медленно выпаривали в условиях окружающей среды.

[0517] *Протокол 5: Кристаллизация в потоке азота путем быстрого выпаривания.*

Примерно 10 мг формы А растворяли в подходящем количестве растворителя. Полученный раствор фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Затем отфильтрованный раствор быстро выпаривали в потоке азота.

[0518] *Протокол 6: Кристаллизация из горячих насыщенных растворов путем медленного охлаждения.*

Примерно 20 мг формы А растворяли в минимальном количестве выбранного растворителя при 50 °С. Полученный раствор фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Затем отфильтрованный раствор охлаждали до 5 °С со скоростью 0,1°С/мин. Осадки собирали путем фильтрации.

[0519] *Протокол 7: Кристаллизация из горячих насыщенных растворов путем быстрого охлаждения.*

Примерно 20 мг формы А растворяли в минимальном количестве выбранного растворителя при 50 °С. Полученный раствор фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 0,45 мкм. Затем отфильтрованный раствор доводили до 5 °С и перемешивали со скоростью 400 об/мин. Осадки собирали путем фильтрации.

[0520] *Протокол 8: Осаждение путем добавления антирастворителя.*

Примерно 20 мг формы А растворяли в минимальном количестве подходящего растворителя. Растворы фильтровали. В отфильтрованный раствор медленно добавляли антирастворитель. Осадки собирали путем фильтрации. При получении в эксперименте с антирастворителем мутного образца, эксперименты на основе медленного выпаривания проводили при 25 °С.

[0521] *Протокол 9: Эксперимент в условиях переменной относительной влажности.*

Форму F исследовали посредством экспериментов в условиях переменной влажности методом XRPD. Форма F превращалась в новую кристаллическую форму, обозначенную как форма L, при 0% относительной влажности. Форма L возвращалась к форме F при относительной влажности > 10%. Такое поведение позволяет предположить, что форма L

представляет собой метастабильный ангидрат и является стабильной только при относительной влажности примерно 0%. Более подробное описание приведено в примере 8.

[0522] *Получение кристаллических форм.* Формы согласно настоящему изобретению можно получить с помощью одного или более из протоколов, приведенных ниже в таблице А.

Таблица А

Форма	Протокол
А	Соединение № 1 можно получать в соответствии с описанным ранее способом (например, в WO2021030711, содержание которого, тем самым, включено посредством ссылки). Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле путем элюирования с применением дихлорметана и метанола (от 1:0 до 10:1 по объему). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и выпаривали с получением формы А в виде твердого вещества светло-желтого цвета.
В	Протокол 1: Приведение в равновесие в MeOH при 25 °C
С	<p>Протокол 1: Приведение в равновесие в EtOH, ацетоне, MeCN, этилацетате (EA), метилизобутилкетоне (MIBK), 2-Me-TГФ, ТГФ/гептане (об.:об. = 1:1) или дихлорметане (ДХМ)/гептане (об.:об. = 1:1) при 25 °C</p> <p>Протокол 2: Приведение в равновесие в EtOH, ацетоне, MeCN, EA, MIBK, 2-Me-TГФ, ТГФ/гептане (об.:об. = 1:1), ТГФ/H₂O (об.:об. = 1:1) или ацетоне/H₂O (об.:об. = 90:10) при 50 °C</p> <p>Протокол 3: Эксперименты с циклическим изменением температуры в MeOH, EtOH, ацетоне, ACN, EA, MIBK, 2-Me-TГФ, ТГФ/гептане (об.:об. = 1:1) или ацетоне/H₂O (об.:об. = 90:10)</p> <p>Протокол 4: Медленное выпаривание в ацетоне и 2-Me-TГФ</p> <p>Протокол 6: Медленное охлаждение в EA и MIBK;</p> <p>Протокол 7: Быстрое охлаждение в MIBK</p> <p>Протокол 8: Антирастворитель в ТГФ и ДХМ</p>
D	<p>Протокол 1: Приведение в равновесие в 1,4-диоксане при 25 °C</p> <p>Протокол 2: Приведение в равновесие в 1,4-диоксане при 50 °C</p> <p>Протокол 3: Эксперименты с циклическим изменением температуры в 1,4-диоксане</p> <p>Протокол 6: Медленное охлаждение в 1,4-диоксане</p> <p>Протокол 7: Быстрое охлаждение в 1,4-диоксане</p>
E	<p>Протокол 1: Приведение в равновесие в толуоле при 25 °C и 50 °C</p> <p>Протокол 2: Приведение в равновесие в толуоле и при 50 °C</p>

	Протокол 3: Эксперименты с циклическим изменением температуры в толуоле
F	Протокол 1: Приведение в равновесие в ДМСО/Н ₂ О (об.:об. = 1:1), метаноле/Н ₂ О (об.:об. = 70:30) или MeCN/Н ₂ О (об.:об. = 90:10) при 25 °С Протокол 2: Приведение в равновесие в ДМСО/Н ₂ О (об.:об. = 1:1), метаноле/Н ₂ О (об.:об. = 70:30), MeCN/Н ₂ О (об.:об. = 90:10) при 50 °С Протокол 3: Эксперименты с циклическим изменением температуры в ТГФ/Н ₂ О (об.:об. = 1:1), ДМСО/Н ₂ О (об.:об. = 1:1), метаноле/Н ₂ О (об.:об. = 70:30), MeCN/Н ₂ О (об.:об. = 90:10) Протокол 4: Медленное выпаривание в MeCN, EA, толуоле и ТГФ/Н ₂ О (об.:об. = 95:5) Протокол 5: Быстрое выпаривание в MeCN
G	Протокол 2: Приведение в равновесие в MeOH при 50 °С
H	Протокол 5: Быстрое выпаривание в 1,4-диоксане
I	Протокол 4: Медленное выпаривание в MeOH
J:	Протокол 4: Медленное выпаривание в ТГФ или 1,4-диоксане
K	Протокол 3: Эксперименты с циклическим изменением температуры в EtOH
L	Протокол 9: Эксперимент в условиях влажности с применением XRPD при относительной влажности ниже 10% и температуре 25 °С

Пример 2. Получение ангидратной формы С

[0523] *Получение затравочных кристаллов формы С.* Примерно 20 мг формы А соединения № 1 приводили в равновесие в подходящем количестве растворителя при 25 °С в течение 2 недель с применением пластины для смешивания. Полученную суспензию фильтровали.

[0524] *Получение ангидратной формы С.* Примерно 300 мг формы А соединения № 1 взвешивали в бутылки объемом 40 мл. В бутылку добавляли 3 мл ацетона. Полученную суспензию перемешивали при 25 °С со скоростью 300 об/мин. В суспензию добавляли примерно 3 мг зародышей формы С. После образования осадков в бутылку добавляли еще 8 мл ацетона. Указанную суспензию продолжали перемешивать при 25 °С со скоростью 400 об/мин в течение 48 часов. Полученную суспензию извлекали и отделяли твердые вещества посредством центрифугирования. Твердые вещества высушивали под вакуумом при 30 °С в течение 1 часа. Получали примерно 240 мг формы С в виде свободного основания в виде порошков коричневого цвета с выходом 80%. Указанная партия демонстрировала высокую кристалличность (см., например, Фиг. 3).

Пример 3. Получение гидратной формы F

[0525] *Получение затравочных кристаллов формы F.* Примерно 30 мг формы А соединения № 1 приводили в равновесие в подходящем количестве MeOH/H₂O (об.:об. = 7:3) при температурном цикле от 5 °С до 50 °С при скорости нагревания/охлаждения 0,2 °С/мин в течение 10 циклов.

[0526] *Получение ангидратной формы F.* Примерно 300 мг формы А соединения № 1 помещали в бутылку объемом 20 мл. Затем в бутылку добавляли 2 мл смеси MeOH:H₂O (об.:об. = 7:3). Полученную суспензию перемешивали при 25 °С со скоростью 400 об/мин. В суспензию добавляли примерно 3 мг семян формы F. После образования осадков в бутылку добавляли еще 1,6 мл смеси MeOH:H₂O (об.:об. = 7:3). Указанную суспензию продолжали перемешивать при 25 °С со скоростью 400 об/мин в течение 1 недели. Полученную суспензию извлекали и отделяли твердые вещества посредством центрифугирования. Твердые вещества высушивали под вакуумом при 25 °С в течение 14 часов. Примерно 175 мг формы F получали в виде порошка коричневого цвета с выходом 58% и исследовали соответствующим образом с помощью XRPD (Фиг. 6).

Пример 4. Эксперименты по конкурентному равновесию

[0527] Эксперименты по конкурентному равновесию проводили для определения термодинамических соотношений ангидратных полиморфов. Эксперименты проводили в 5 системах растворителей при 25 °С, как показано ниже в таблице В.

Таблица В

Форма	Растворитель	Комментарии
Форма В и форма С	MeCN	Получали форму С
Форма В и форма С	Ацетон	Получали форму С
Форма Е и форма С	EtOH	Получали форму С
Форма Е и форма С	EA	Получали форму С
Форма Е и форма С	Толуол	Получали форму Е
Форма В, форма С и форма J	MeOH	Получали форму G

Пример 5. Объемная стабильность

[0528] Ангидрат формы С и гидрат формы F выдерживали при трех ускоренных режимах в течение двух недель и четырех недель. Твердые вещества, полученные после исследования объемной стабильности, исследовали с помощью XRPD и ВЭЖХ. Как показано ниже в таблице С-1, форма С и форма F не изменяли формы при различных условиях и времени хранения.

Таблица С-1

	Форма С	Форма F
	Чистота	Чистота
В твердом состоянии, 25 °С/92,5% относительной влажности в открытом флаконе, 2 недели		
Основной объем (ВЭЖХ)	96,6%	95,5%
Основной объем (ХРРД)	Без изменения формы	Без изменения формы
В твердом состоянии, 40 °С/75% относительной влажности в открытом флаконе, 2 недели		
Основной объем (ВЭЖХ)	95,5%	94,3%
Основной объем (ХРРД)	Без изменения формы	Без изменения формы
В твердом состоянии, 60 °С, герметичный контейнер, 2 недели		
Основной объем (ВЭЖХ)	95,5%	90,1%
Основной объем (ХРРД)	Без изменения формы	Без изменения формы
В твердом состоянии, 25 °С/92,5% относительной влажности в открытом флаконе, 4 недели		
Основной объем (ВЭЖХ)	96,4%	94,1%
Основной объем (ХРРД)	Без изменения формы	Без изменения формы
В твердом состоянии, 40 °С/75% относительной влажности в открытом флаконе, 4 недели		
Основной объем (ВЭЖХ)	94,6%	91,6%
Основной объем (ХРРД)	Без изменения формы	Без изменения формы
В твердом состоянии, 60 °С, герметичный контейнер, 4 недели		
Основной объем (ВЭЖХ)	93,3%	82,6%
Основной объем (ХРРД)	Без изменения формы	Без изменения формы

[0529] Ангидратную форму С анализировали для определения стабильности через один месяц, как показано ниже в таблице С-2.

Таблица С-2

Исследуемый показатель	Исходное состояние	5 °С	1 месяц	
			25 °С/60% относительной влажности	40 °С/75% относительной влажности
Внешний вид	Твердое вещество почти белого цвета			
Чистота на основе площади согласно ВЭЖХ	98,1	98,2%	98,2	98,2%
примесь	RRT0.967	0,09%	0,07%	0,08%
	RRT0.971	0,06%	0,08%	0,08%
	RrRT1.12	0,05%	-	-
	RRT1.20	0,06%	0,06%	0,07%
	RRT1.24	1,4%	1,4%	1,4%
	RRT1.26	0,13%	0,13%	0,13%
	RRT1.28	0,12%	0,11%	0,11%
Содержание воды	0,4%	0,5%	0,4%	0,7%
Полиморф	Форма С	NT	NT	NT

«NT» означает, что параметр не был исследован; «-» означает, что значение было ниже уровня отчета

Пример 6. Исследование растворимости

[0530] 2,01 мг формы С в виде свободного основания (эквивалентно 2 мг свободного основания после поправки на содержание воды) взвешивали во флаконе объемом 2 мл. 2,09 мг формы F в виде свободного основания (эквивалентно 2 мг свободного основания после поправки на содержание воды) взвешивали во флаконе объемом 2 мл. Добавляли 1 мл водной среды, соответственно. Полученные суспензии перемешивали при 37 °С со скоростью 400 об/мин. Указанные суспензии извлекали через 2 часа и 24 часа и затем центрифугировали со скоростью 14000 об/мин в течение 5 минут. Супернатанты анализировали с помощью ВЭЖХ. Исследовали рН супернатантов.

[0531] Как показано в таблице D, в указанных водных средах форма С и форма F демонстрировали рН-зависимую растворимость и похожий профиль растворимости. Такие формы имели хорошую растворимость (> 2 мг/мл) в растворе HCl с рН 1,0, ацетатном буфере с рН 4,5 (50 мМ) и в SGF (искусственный желудочный сок). Они демонстрировали низкую растворимость (примерно 20 мкг/мл) в фосфатном буфере с рН 6,8 (50 мМ) и (< 10 мкг/мл) в чистой воде. Обе формы разрушались в FeSSIF-v1 и FaSSIF-v1.

Таблица D

	Форма С			Форма F		
	2 час	24 час		2 час	24 час	
	Растворимость	Растворимость (рН)	XRPD	Растворимость	Растворимость (рН)	XRPD
рН 1,0 (0,1N HCl)	>2 мг/мл	>2 мг/мл рН 1,0		>2 мг/мл	>2 мг/мл рН 0,9	
рН 4,5 (50 мМ) ацетатный буфер	2,0 мг/мл*	>2 мг/мл рН 4,5		>2 мг/мл	>2 мг/мл рН 4,6	
Фосфатный буфер с рН 6,8 (50 мМ)	20,4 мкг/мл	16,5 мкг/мл рН 6,7	Форма С+ форма F + неорганическая соль	20,7 мкг/мл	19,8 мкг/мл рН 6,7	Форма F
FeSSIF-v1, рН 5,0	Разложение	Разложение		Разложение	Разложение	
FaSSIF-v1, рН 6,5	Разложение	Разложение	Форма С+ NaCl	Разложение	Разложение	Форма F+NaCl
SGF, рН 2,0	>2 мг/мл	>2 мг/мл рН 3,7		>2 мг/мл	>2 мг/мл рН 3,5	
Вода	1,6 мкг/мл	2,0 мкг/мл рН 7,4	Форма С + форма F	7,0 мкг/мл	7,5 мкг/мл рН 7,0	Форма F

«*» образец был мутным в ацетатном буфере с рН 4,5.

Пример 7. Исследование гигроскопичности формы С и формы F

[0532] Исследовали гигроскопичность формы С и формы F. См., например, таблицу E.

Таблица E

Гигроскопичность согласно ДСП при 25 °С, $dm/dt = 0,002\%$								
	Форма С в виде свободного основания (ангидрат)				Форма F в виде свободного основания (гидрат)			
ДСП	Поглощение 1,6% воды при 90% относительной влажности Поглощение 2,3% воды при 95% относительной влажности				Поглощение 1,1% воды при относительной влажности от 40% до 70% Поглощение 10,2% воды при относительной влажности от 40% до 95%			
Относит. влажность	Сорбция (%)	Десорбция (%)	Сорбция (%)	Десорбция (%)	Сорбция (%)	Десорбция (%)	Сорбция (%)	Десорбция (%)
0%	0,2	0,2	0,0	0,0		0,0	0,0	
10%	0,2	0,3	0,1	0,1		1,4	1,3	
20%	0,3	0,4	0,2	0,2		1,9	1,7	
30%	0,4	0,5	0,3	0,3		3,6	2,1	
40%	0,4	0,5	0,3	0,4	2,5	6,3	2,8	6,4
50%	0,5			0,6	2,8	8,0	3,2	7,9
60%	0,6			1,1	3,2	9,4	3,7	9,3
70%	0,8			1,4	3,6	10,2	4,2	10,0
80%	1,2			1,7	10,4	11,0	10,4	10,8
90%	1,8			2,2	11,6	11,8	11,4	11,6
95%	2,5			2,5	12,7	12,9	12,2	12,2
XRPD после исследования методом ДСП	Без изменения формы				Без изменения формы			

Пример 8. Эксперименты в условиях переменной относительной влажности для формы F

[0533] Форму F исследовали с применением экспериментов в условиях переменной влажности методом XRPD. См., например, таблицу F. Форма F превращалась в новую кристаллическую форму, обозначенную как форма L, при 0% относительной влажности. Форма L возвращалась к форме F при относительной влажности > 10%. Такое поведение позволяет предположить, что форма L представляет собой метастабильный ангидрат и является стабильной только при относительной влажности, близкой к 0%.

Таблица F

Влажность	XRPD
40% относительной влажности	Форма F
70% относительной влажности	Форма F
90% относительной влажности (3 час)	Форма F
90% относительной влажности (6 час)	Форма F
70% относительной влажности	Форма F
40% относительной влажности	Форма F

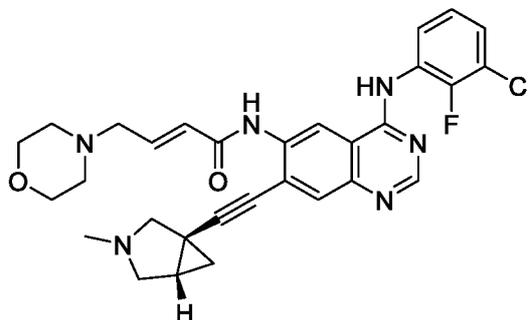
10% относительной влажности	Форма F
0% относительной влажности (12 час)	Форма L (стабильна только при низкой влажности)
0% относительной влажности (24 час)	Форма L (стабильна только при низкой влажности)
10% относительной влажности	Форма F
40% относительной влажности	Форма F

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Следует понимать, что настоящее изобретение может быть реализовано в других конкретных формах без отступления от его объема или существенных характеристик. Таким образом, приведенные варианты реализации следует рассматривать во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие настоящее изобретение, описанное в данном документе. Соответственно, объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не приведенным выше описанием, при этом подразумевается, что все изменения, которые находятся в пределах значения и диапазона эквивалентности формулы изобретения, включены в нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Морфологическая форма соединения № 1:



его сольвата, его гидрата или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Морфологическая форма по п. 1, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой кристаллическую форму.

3. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму А, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,8 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$ и $24,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,8 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $9,6 \pm 0,1$, $17,6 \pm 0,1$, $20,0 \pm 0,1$ и $24,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,8$, $5,6$, $9,6$, $17,6$, $20,0$ и $24,6$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 76 ± 20 , 141 ± 20 , 156 ± 20 и 170 ± 20 °C (например, 76 ± 10 , 141 ± 10 , 156 ± 10 и 170 ± 10 °C (например, 76 ± 5 , 141 ± 5 , 156 ± 5 и 170 ± 5 °C (например, 76 ± 4 , 141 ± 4 , 156 ± 4 и 170 ± 4 °C (например, 76 ± 3 , 141 ± 3 , 156 ± 3 и 170 ± 3 °C (например, 76 ± 2 , 141 ± 2 , 156 ± 2 и 170 ± 2 °C (например, 76 ± 1 , 141 ± 1 , 156 ± 1 и 170 ± 1 °C (например, $76 \pm 0,5$, $141 \pm 0,5$, $156 \pm 0,5$ и $170 \pm 0,5$ °C)))))).

4. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму В, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $3,2 \pm 0,2$, $6,5 \pm 0,2$, $13,4 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$ и $18,6 \pm 0,2$ °2 θ (например, $3,2 \pm 0,1$, $6,5 \pm 0,1$, $13,4 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$, $17,7 \pm 0,1$ и $18,6 \pm 0,1$ °2 θ (например, $3,2$, $6,5$, $13,4$, $16,7$, $17,7$ и $18,6$ °2 θ)),

при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 155 ± 20 и 176 ± 20 °C (например, 155 ± 10 и 176 ± 10 °C (например, 155 ± 5 и 176 ± 5 °C (например, 155 ± 4 и 176 ± 4 °C (например, 155 ± 3 и 176 ± 3 °C (например, 155 ± 2 и 176 ± 2 °C (например, 155 ± 1 и 176 ± 1 °C (например, $155 \pm 0,5$ и $176 \pm 0,5$ °C)))))).

5. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму С, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,0 \pm 0,2$, $12,6 \pm 0,2$, $14,1 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,0 \pm 0,1$, $12,6 \pm 0,1$, $14,1 \pm 0,1$, $16,1 \pm 0,1$, $16,7 \pm 0,1$ и $19,1 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,0$, $12,6$, $14,1$, $16,1$, $16,7$ и $19,1$ °2 θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 181 ± 20 °C (например, 181 ± 10 °C (например, 181 ± 5 °C (например, 181 ± 4 °C (например, 181 ± 3 °C (например, 181 ± 2 °C (например, 181 ± 1 °C (например, $181 \pm 0,5$ °C)))))))).

6. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму D, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,4 \pm 0,2$, $9,7 \pm 0,2$, $15,3 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ и $23,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,4 \pm 0,1$, $9,7 \pm 0,1$, $15,3 \pm 0,1$, $18,8 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$ и $23,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,4$, $9,7$, $15,3$, $18,8$, $19,3$ и $23,5$ °2 θ)), при применении $\text{CuK}\alpha$ -излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 128 ± 20 , 149 ± 20 и 175 ± 20 °C (например, 128 ± 10 , 149 ± 10 и 175 ± 10 °C (например, 128 ± 5 , 149 ± 5 и 175 ± 5 °C (например, 128 ± 4 , 149 ± 4 и 175 ± 4 °C (например, 128 ± 3 , 149 ± 3 и 175 ± 3 °C (например, 128 ± 2 , 149 ± 2 и 175 ± 2 °C (например, 128 ± 1 , 149 ± 1 и 175 ± 1 °C (например, $128 \pm 0,5$, $149 \pm 0,5$ и $175 \pm 0,5$ °C)))))).

7. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму E, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $7,4 \pm 0,2$, $13,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $16,3 \pm 0,2$, $19,2 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $7,4 \pm 0,1$, $13,3 \pm 0,1$,

15,8±0,1, 16,3±0,1, 19,2±0,1 и 22,4±0,1 °2θ (например, 7,4, 13,3, 15,8, 16,3, 19,2 и 22,4 °2θ)), при применении CuKα-излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей эндотермический пик при 173 ± 20 °С (например, 173 ± 10 °С (например, 173 ± 5 °С (например, 173 ± 4 °С (например, 173 ± 3 °С (например, 173 ± 2 °С (например, 173 ± 1 °С (например, 173 ± 0,5 °С))))))))).

8. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму F, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из 5,5±0,2, 7,2±0,2, 14,5±0,2, 15,2±0,2, 16,4±0,2 и 21,9±0,2 °2θ (например, 5,5±0,1, 7,2±0,1, 14,5±0,1, 15,2±0,1, 16,4±0,1 и 21,9±0,1 °2θ (например, 5,5, 7,2, 14,5, 15,2, 16,4 и 21,9 °2θ)), при применении CuKα-излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 48 ± 20, 80 ± 20, 146 ± 20 и 174 ± 20 °С (например, 48 ± 10, 80 ± 10, 146 ± 10 и 174 ± 10 °С (например, 48 ± 5, 80 ± 5, 146 ± 5 и 174 ± 5 °С (например, 48 ± 4, 80 ± 4, 146 ± 4 и 174 ± 4 °С (например, 48 ± 3, 80 ± 3, 146 ± 3 и 174 ± 3 °С (например, 48 ± 2, 80 ± 2, 146 ± 2 и 174 ± 2 °С (например, 48 ± 1, 80 ± 1, 146 ± 1 и 174 ± 1 °С (например, 48 ± 0,5, 80 ± 0,5, 146 ± 0,5 и 174 ± 0,5 °С))))))))).

9. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму G, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из 4,0±0,2, 5,3±0,2, 7,1±0,2, 16,0±0,2, 16,7±0,2 и 19,2±0,2 °2θ (например, 4,0±0,1, 5,3±0,1, 7,1±0,1, 16,0±0,1, 16,7±0,1 и 19,2±0,1 °2θ (например, 4,0, 5,3, 7,1, 16,0, 16,7 и 19,2 °2θ)), при применении CuKα-излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 34 ± 20, 175 ± 20 и 182 ± 20 °С (например, 34 ± 10, 175 ± 10 и 182 ± 10 °С (например, 34 ± 5, 175 ± 5 и 182 ± 5 °С (например, 34 ± 4, 175 ± 4 и 182 ± 4 °С (например, 34 ± 3, 175 ± 3 и 182 ± 3 °С (например, 34 ± 2, 175 ± 2 и 182 ± 2 °С (например, 34 ± 1, 175 ± 1 и 182 ± 1 °С (например, 34 ± 0,5, 175 ± 0,5 и 182 ± 0,5 °С))))))))).

10. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму H, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD»)

дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,6 \pm 0,2$, $5,6 \pm 0,2$, $8,6 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$ и $17,8 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,6 \pm 0,1$, $5,6 \pm 0,1$, $8,6 \pm 0,1$, $13,8 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$ и $17,8 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,6$, $5,6$, $8,6$, $13,8$, $17,0$ и $17,8$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 62 ± 20 и 153 ± 20 °C (например, 62 ± 10 и 153 ± 10 °C (например, 62 ± 5 и 153 ± 5 °C (например, 62 ± 4 и 153 ± 4 °C (например, 62 ± 3 и 153 ± 3 °C (например, 62 ± 2 и 153 ± 2 °C (например, 62 ± 1 и 153 ± 1 °C (например, $62 \pm 0,5$ и $153 \pm 0,5$ °C)))))))).

11. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму I, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,1 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $25,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,1 \pm 0,1$, $17,0 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $21,5 \pm 0,1$, $22,3 \pm 0,1$ и $25,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $5,1$, $17,0$, $20,4$, $21,5$, $22,3$ и $25,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения.

12. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму J, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $4,5 \pm 0,2$, $5,1 \pm 0,2$, $10,4 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $17,9 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ °2 θ (например, $4,5 \pm 0,1$, $5,1 \pm 0,1$, $10,4 \pm 0,1$, $16,0 \pm 0,1$, $17,9 \pm 0,1$ и $22,5 \pm 0,1$ °2 θ (например, $4,5$, $5,1$, $10,4$, $16,0$, $17,9$ и $22,5$ °2 θ)), при применении CuK α -излучения, и характеризуется кривой ДСК, содержащей по меньшей мере один эндотермический пик при значении температуры, выбранном из 137 ± 20 и 166 ± 20 °C (например, 137 ± 10 и 166 ± 10 °C (например, 137 ± 5 и 166 ± 5 °C (например, 137 ± 4 и 166 ± 4 °C (например, 137 ± 3 и 166 ± 3 °C (например, 137 ± 2 и 166 ± 2 °C (например, 137 ± 1 и 166 ± 1 °C (например, $137 \pm 0,5$ и $166 \pm 0,5$ °C)))))))).

13. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму K, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из $5,2 \pm 0,2$, $6,8 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$ и $22,4 \pm 0,2$ °2 θ (например, $5,2 \pm 0,1$, $6,8 \pm 0,1$,

17,0±0,1, 20,5±0,1, 21,6±0,1 и 22,4±0,1 °2θ (например, 5,2, 6,8, 17,0, 20,5, 21,6 и 22,4 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

14. Морфологическая форма по п. 1 или п. 2, отличающаяся тем, что указанная морфологическая форма представляет собой форму L, ее сольват, ее гидрат или ее фармацевтически приемлемую соль и характеризуется рентгеновской («XRPD») дифрактограммой, содержащей по меньшей мере три пика при значении угла, выбранном из 5,4±0,2, 7,8±0,2, 14,8±0,2, 15,3±0,2, 16,6±0,2 и 19,3±0,2 °2θ (например, 5,4±0,1, 7,8±0,1, 14,8±0,1, 15,3±0,1, 16,6±0,1 и 19,3±0,1 °2θ (например, 5,4, 7,8, 14,8, 15,3, 16,6 и 19,3 °2θ)), при применении CuKα-излучения.

15. Морфологическая форма по любому из предшествующих пунктов, чистота которой составляет по меньшей мере 90, 95, 96, 97, 98 или 99%.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество любой из морфологических форм по любому из предшествующих пунктов или их комбинацию и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

17. Способ ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества морфологической формы или фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

18. Способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества морфологической формы или фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

19. Способ предотвращения или лечения рака, включающий: i) идентификацию субъекта-кандидата в качестве субъекта, нуждающегося в таком лечении, когда у указанного субъекта или в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB; и ii) введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества морфологической формы или фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов.

20. Способ предотвращения или лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, морфологической формы или фармацевтической композиции по любому из предшествующих пунктов, когда установлено, что у субъекта или в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

21. Морфологическая форма или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

22. Морфологическая форма или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения для предотвращения или лечения рака.

23. Морфологическая форма или фармацевтическая композиция по любому из предшествующих пунктов для применения для предотвращения или лечения рака у субъекта, когда у указанного субъекта или в биологическом образце, полученном от субъекта, присутствует по меньшей мере один онкогенный вариант рецептора ErbB.

24. Применение морфологической формы по любому из предшествующих пунктов для получения лекарственного препарата для ингибирования онкогенного варианта рецептора ErbB.

25. Применение морфологической формы по любому из предшествующих пунктов для получения лекарственного препарата для предотвращения или лечения рака.

26. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что рак представляет собой солидную опухоль, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, колоректальный рак, рак эндометрия, рак желудка, глиобластома (GBM), рак головы и шеи, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) или любой их подтип.

27. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что рак или опухоль или ее клетка экспрессирует онкогенный вариант рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

28. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что онкогенный вариант представляет собой онкогенный вариант в рецепторе ErbB, рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR), рецепторе HER2 или рецепторе HER-4, и при этом указанный онкогенный вариант в рецепторе ErbB, EGFR или рецепторе HER2 представляет собой аллостерический вариант.

29. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что субъект или рак нечувствителен или устойчив к лечению с помощью одного или более препаратов, выбранных из гефинитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба и нецитумумаба.

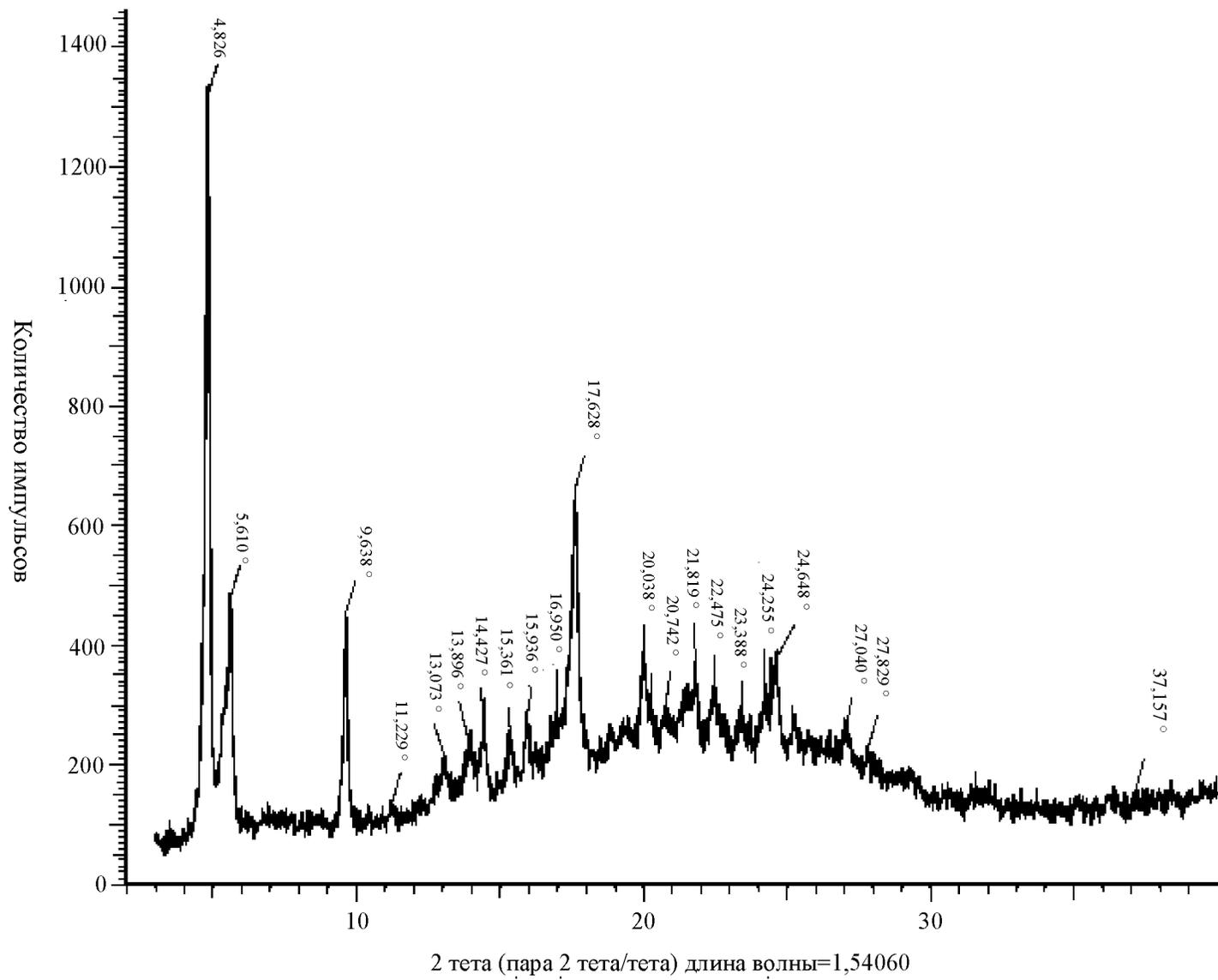
30. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что последовательность, кодирующая онкогенный вариант EGFR, содержит делецию экзона 20 или его части, и при этом рак, опухоль или ее клетка не содержат онкогенной вариации в последовательности, кодирующей один или более участков, выбранных из киназного домена EGFR (KD), BRAF, NTRK и KRAS, или маркер, указывающий на чувствительность к иммунотерапии.

31. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что онкогенный вариант или онкогенную мутацию обнаруживают с помощью диагностики, одобренной Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

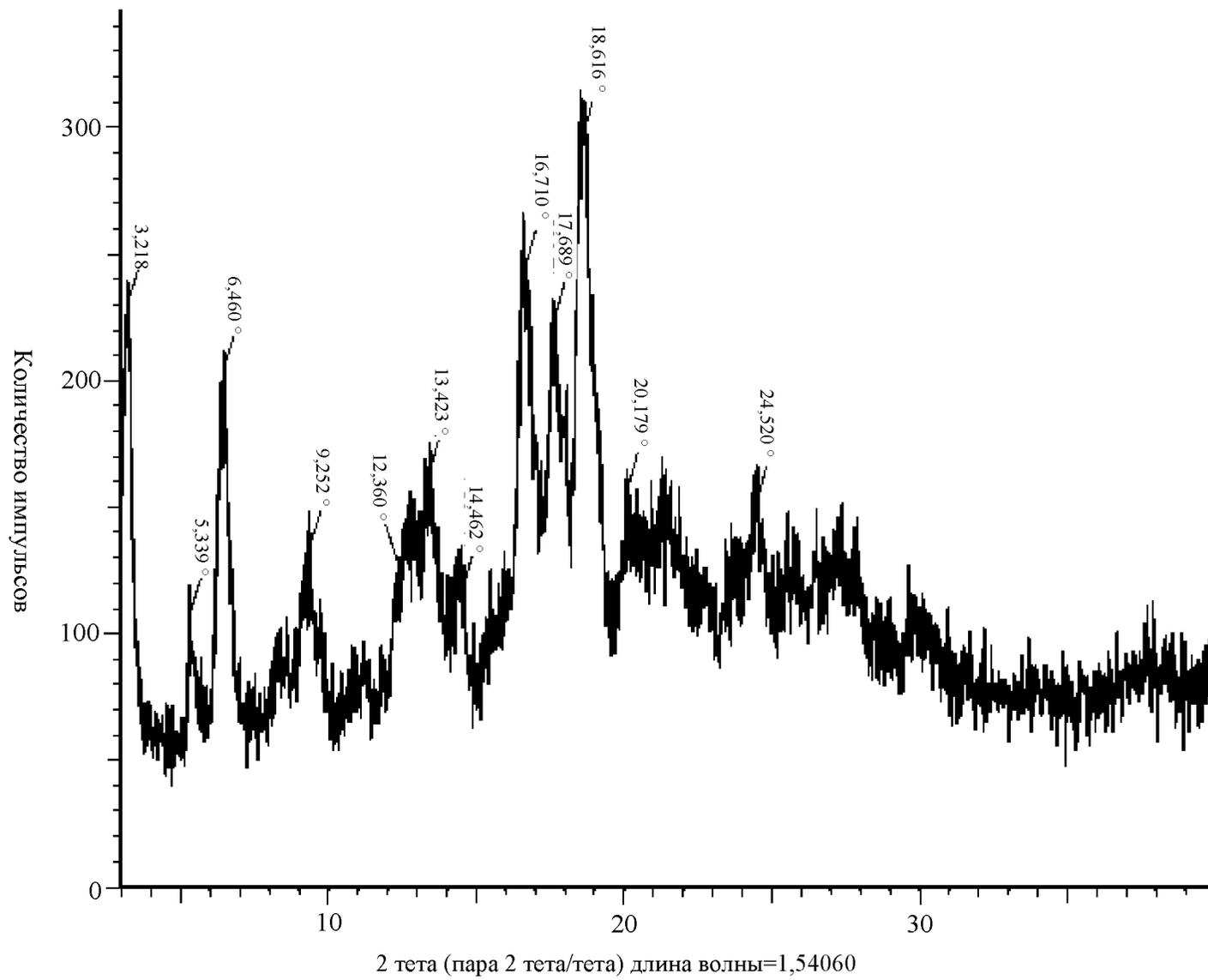
32. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что субъект проявляет нежелательную реакцию на лечение с применением ингибитора типа I.

33. Морфологическая форма, фармацевтическая композиция, способ или применение по любому из предшествующих пунктов, отличающиеся тем, что субъект проявляет нежелательную реакцию на лечение с применением одного или более лекарственных препаратов, выбранных из гефинитиниба, эрлотиниба, афатиниба, осимертиниба, нецитумумаба, кризотиниба, алектиниба, церитиниба, дабрафениба, траметиниба,

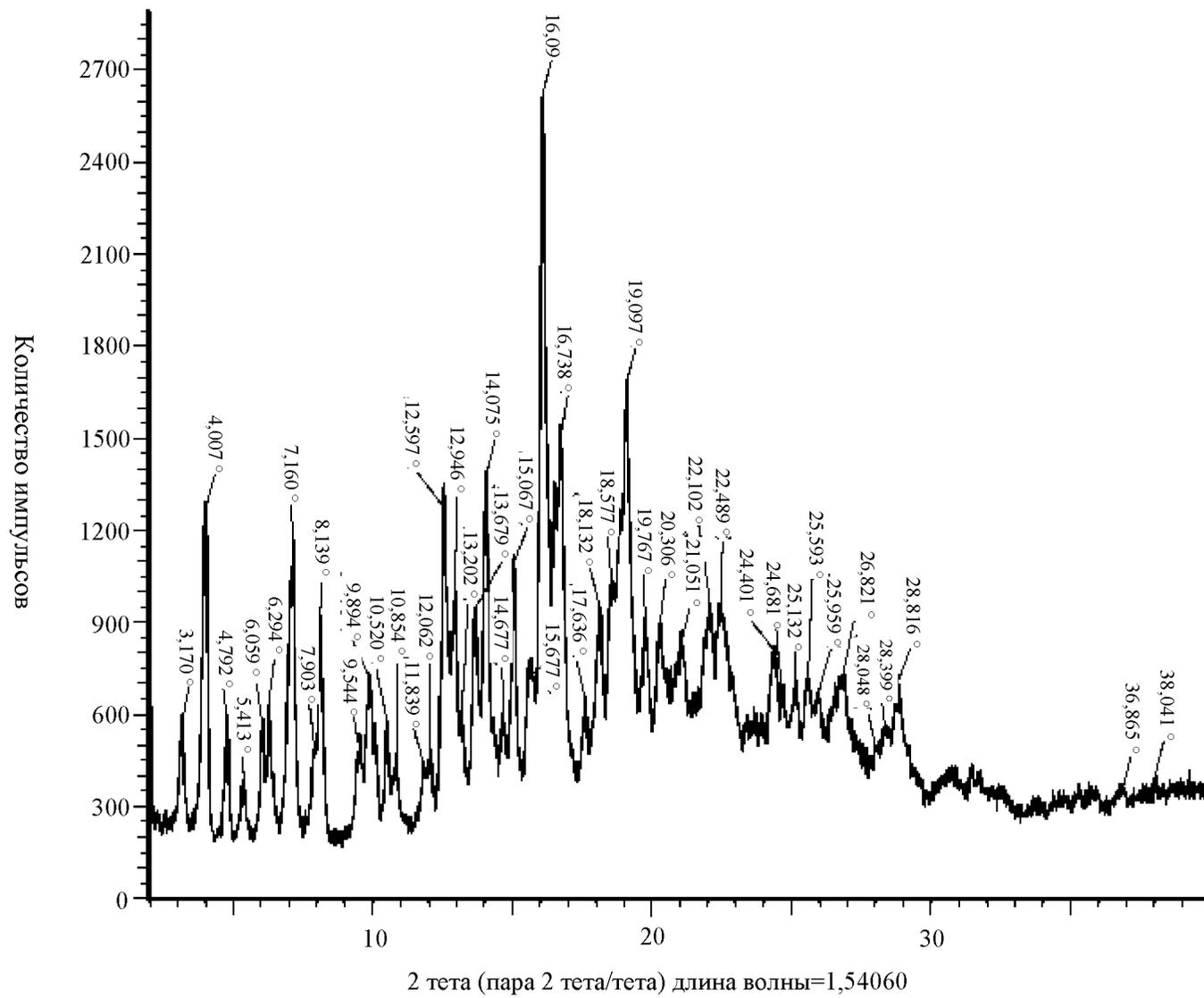
афатиниба, сапитиниба, дакомитиниба, канертиниба, пелитиниба, WZ4002, WZ8040, WZ3146, CO-1686 и AZD9291.



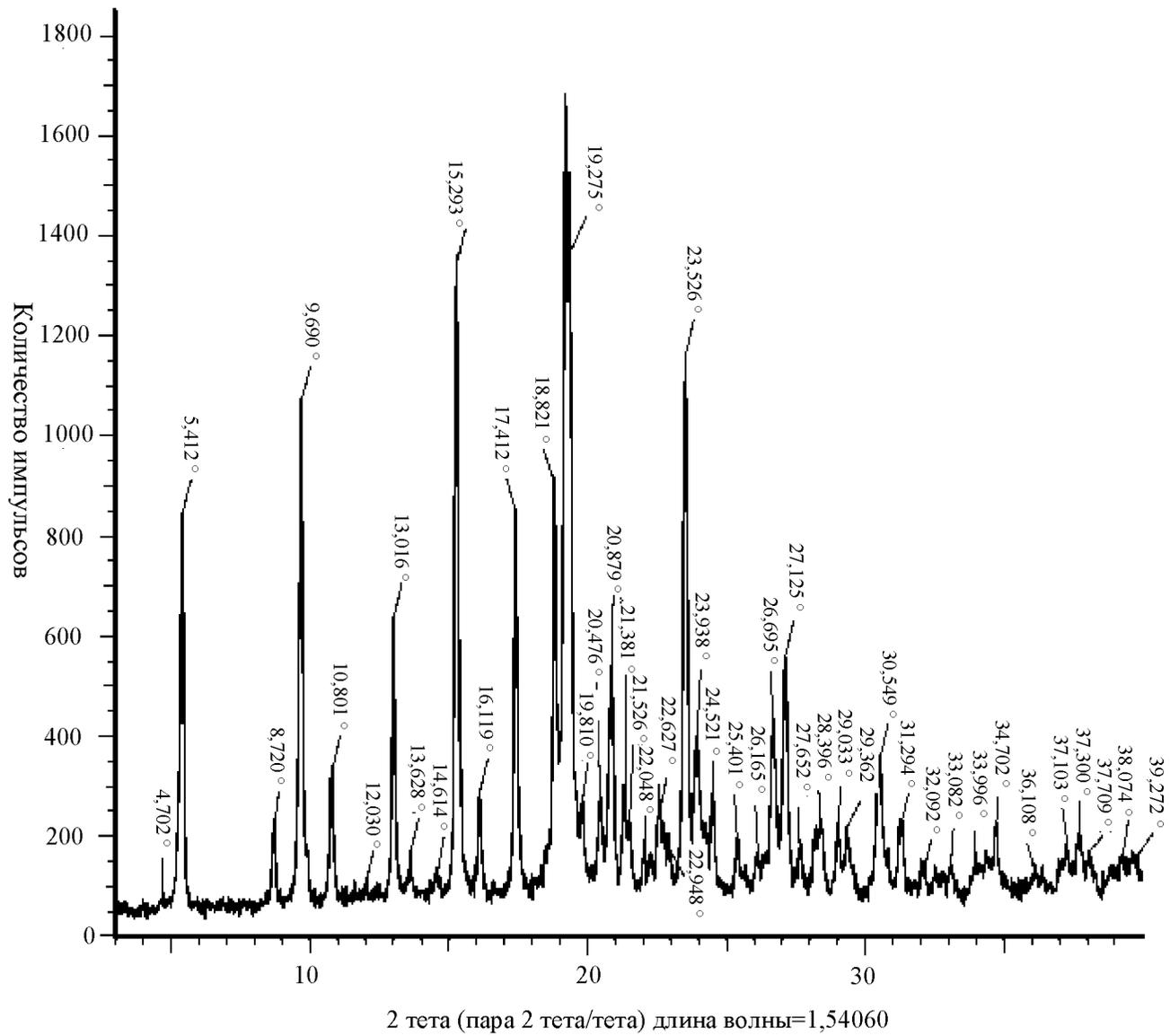
Фиг. 1



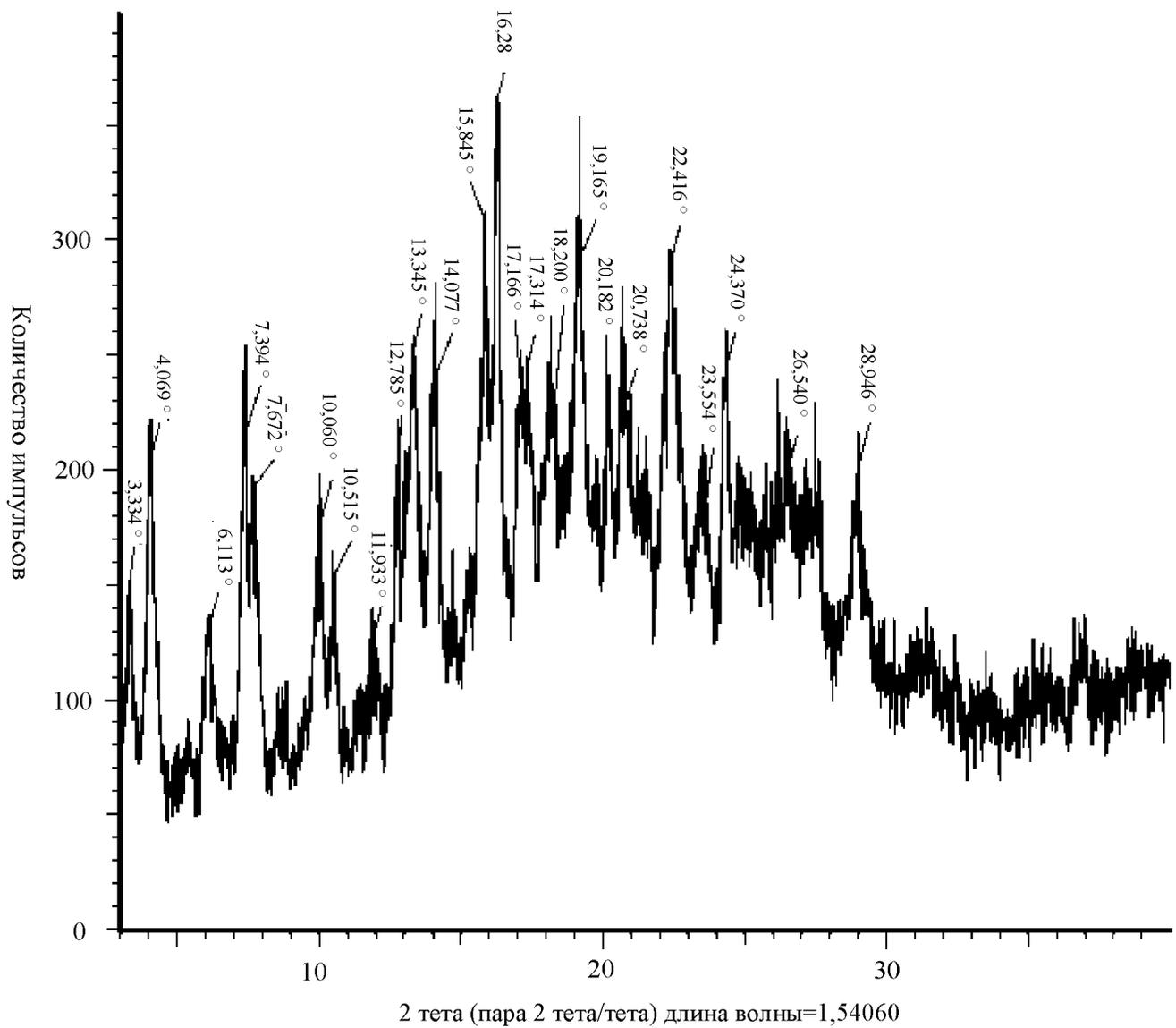
Фиг. 2



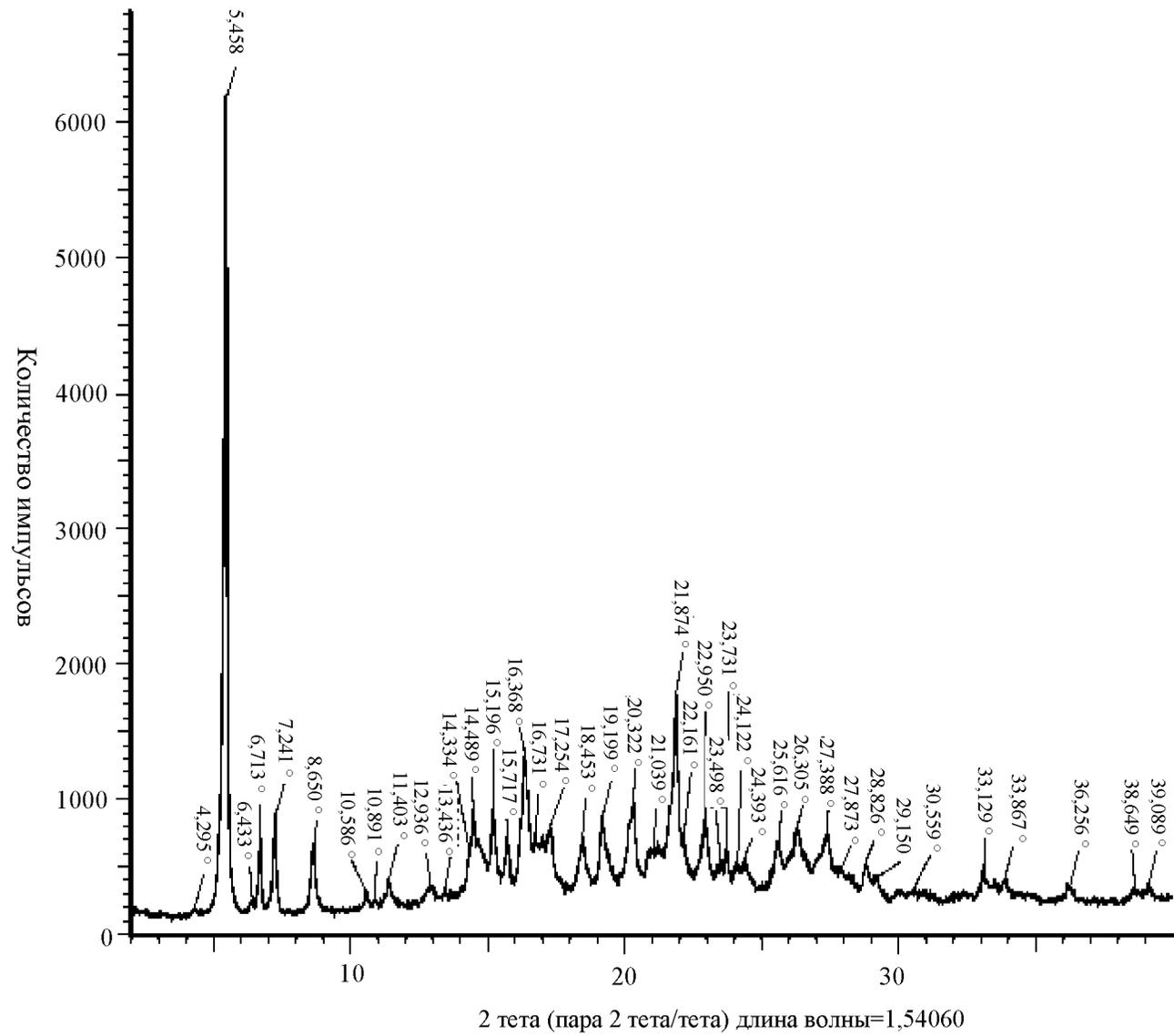
Фиг. 3



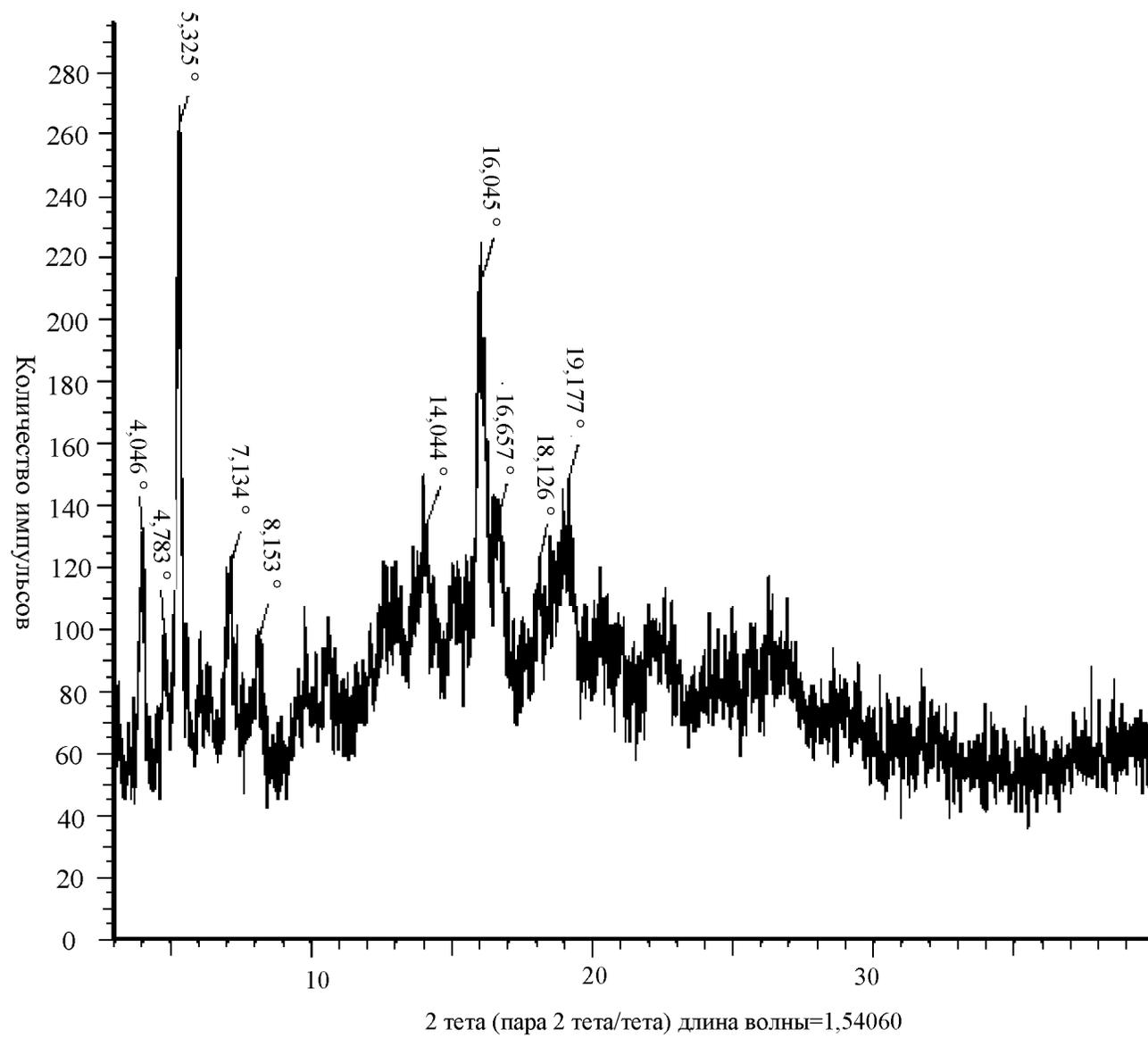
Фиг. 4



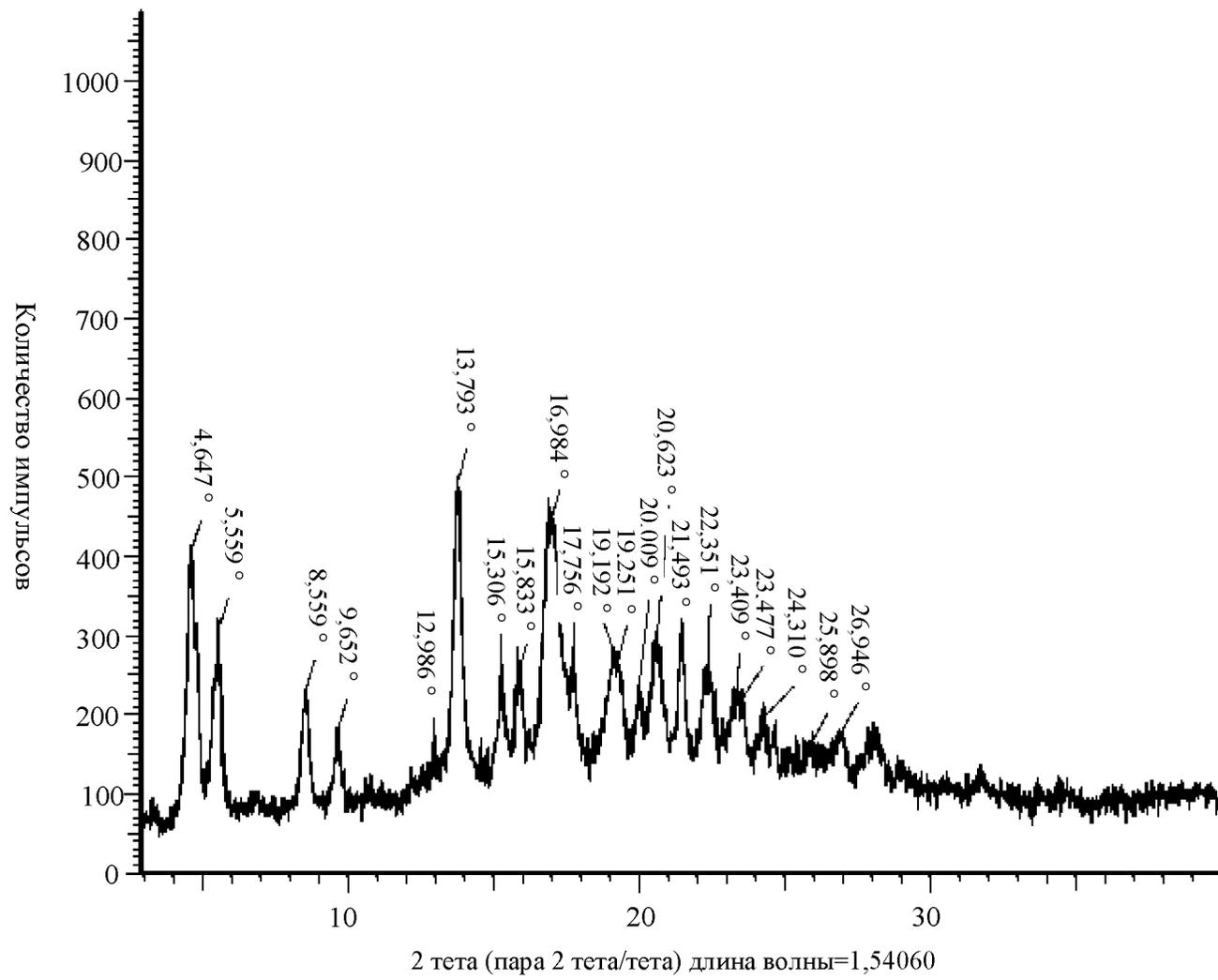
Фиг. 5



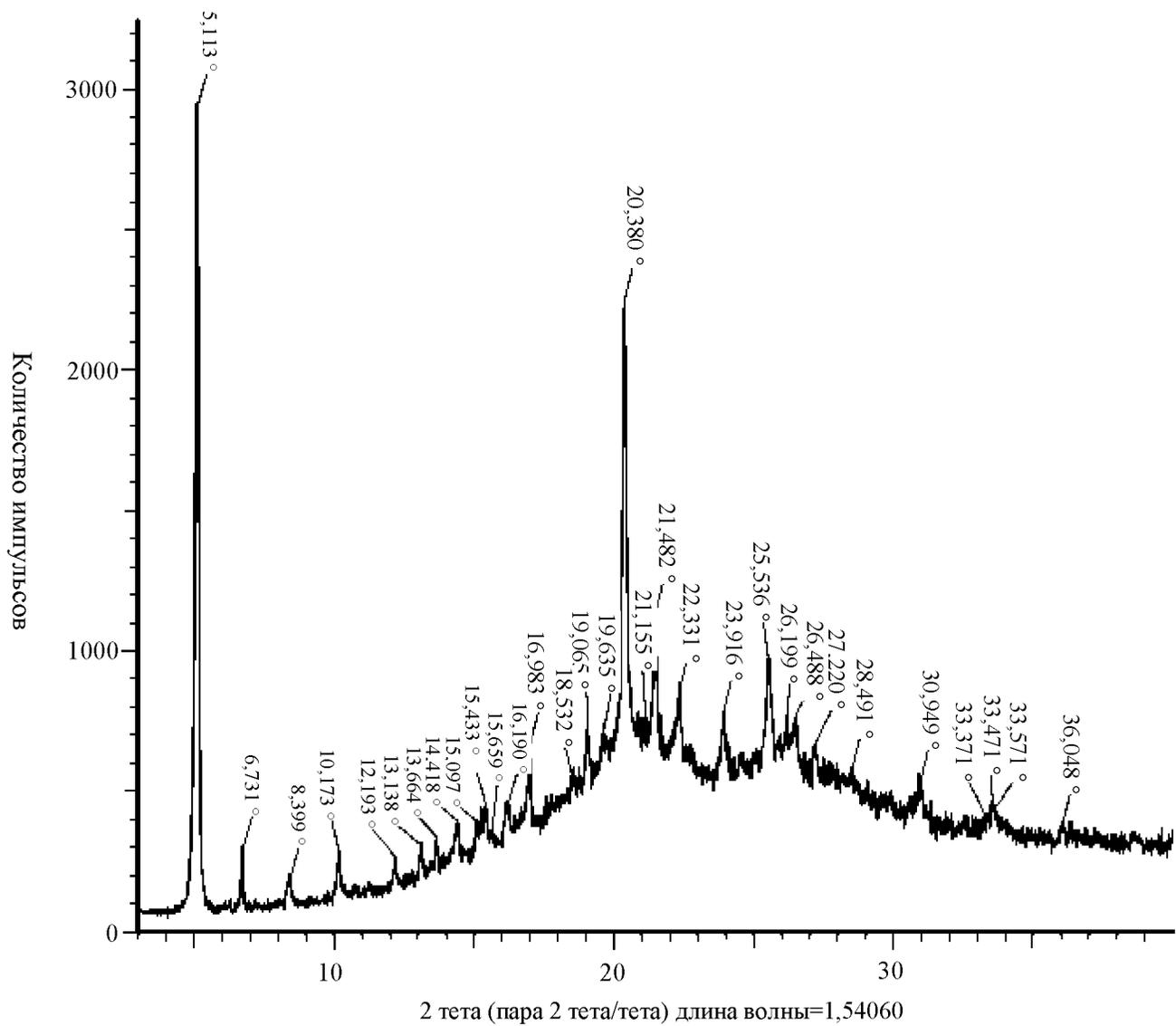
Фиг. 6



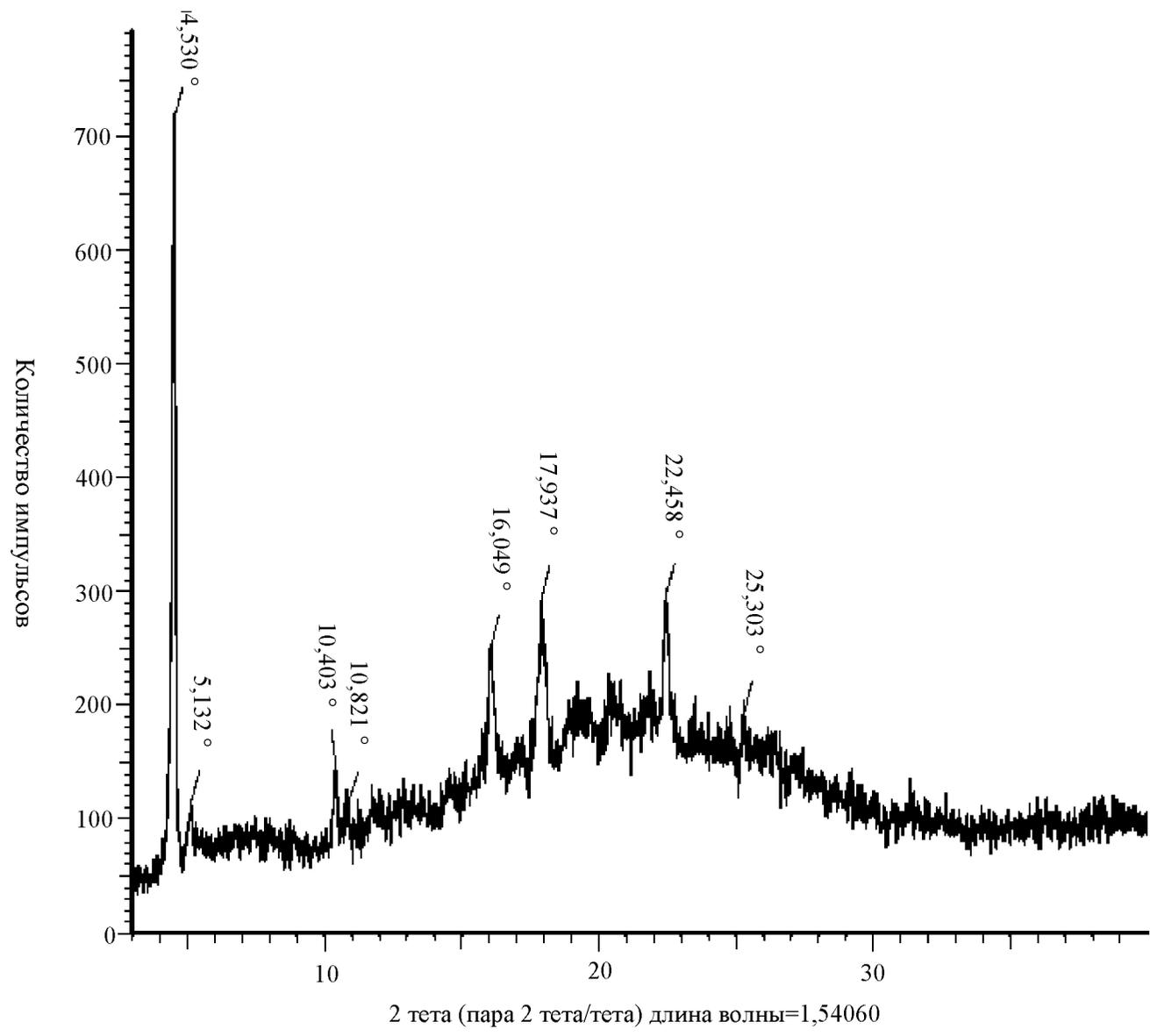
Фиг. 7



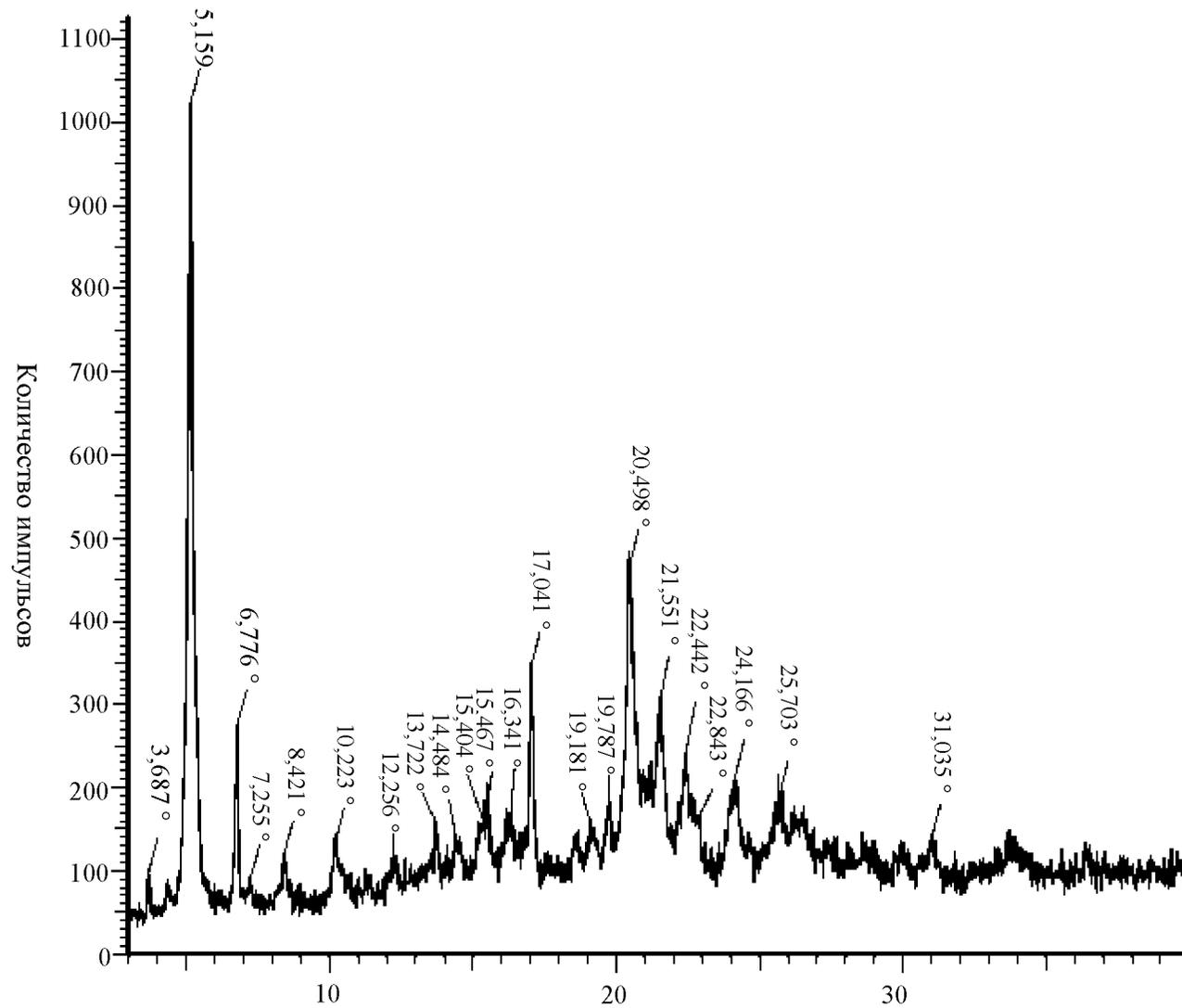
Фиг. 8



Фиг. 9

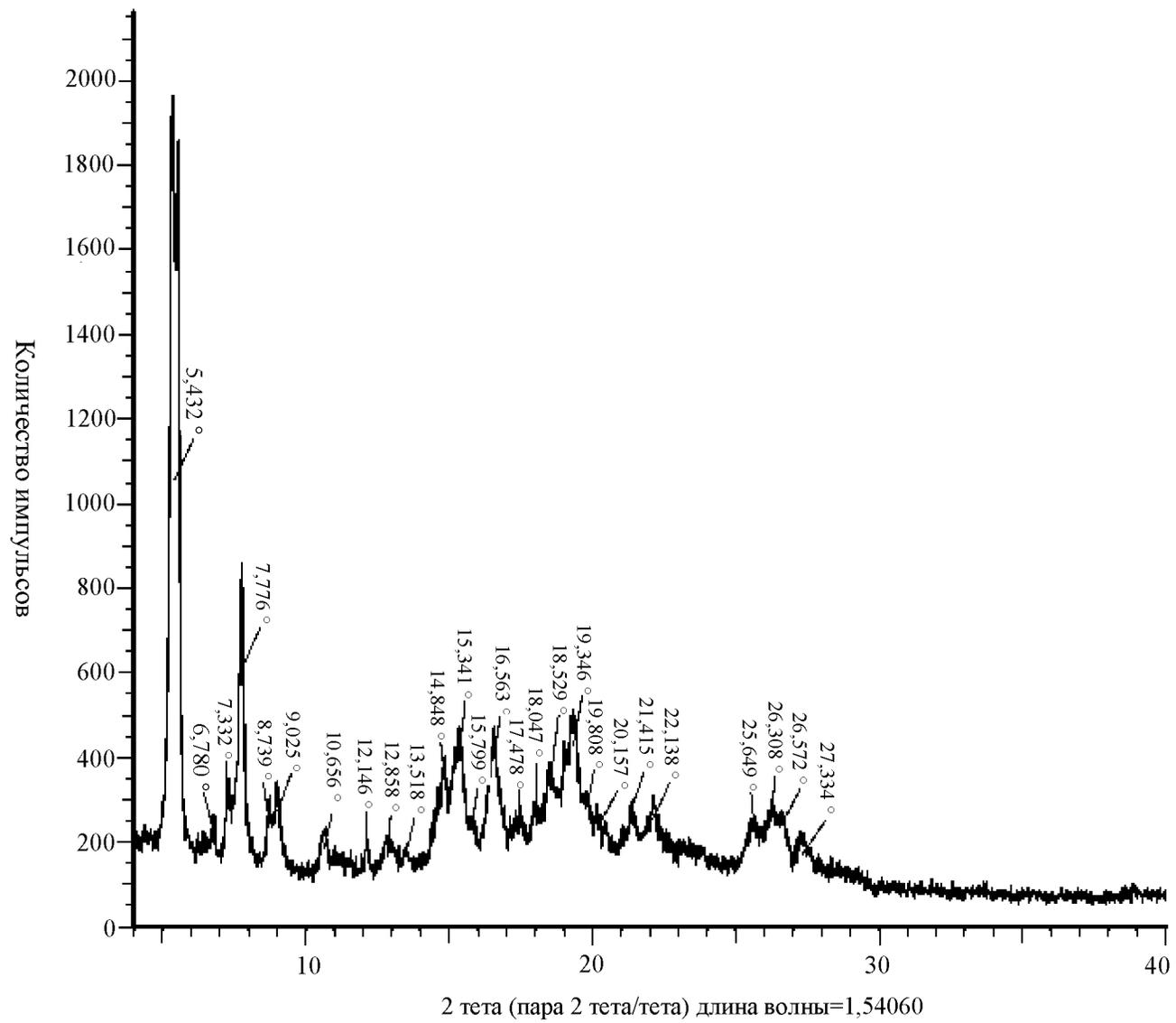


Фиг. 10



2 тета (пара 2 тета/тета) длина волны=1,54060

Фиг. 11



Фиг. 12