

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490803 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.23

(51) Int. Cl. C07D 401/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.10.14

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАМЕЩЕННОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА,
ДЕЙСТВУЮЩИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK9, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/255,562

(32) 2021.10.14

(33) US

(86) PCT/US2022/078143

(87) WO 2023/064920 2023.04.20

(71) Заявитель:
ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

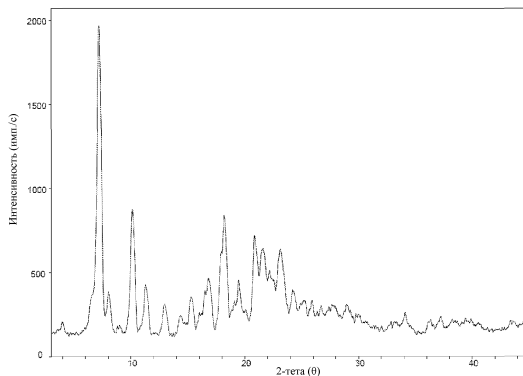
(72) Изобретатель:

Цао Ганьфэн, Лу Лян, Комбз Эндрю,
Ли Цюнь, Чжан Хуапин (US)

(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 предложены новые кристаллические формы соединения, которое действует в качестве модулятора CDK9, способы получения новых кристаллических форм соединения, которое действует в качестве модулятора CDK9, и их применения.



A1

202490803

202490803

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЗАМЕЩЕННОГО БЕНЗИМИДАЗОЛА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK9, И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[001] Настоящая заявка испрашивает преимущество на основании предварительной заявки на патент США №63/255562, поданной 14 октября 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

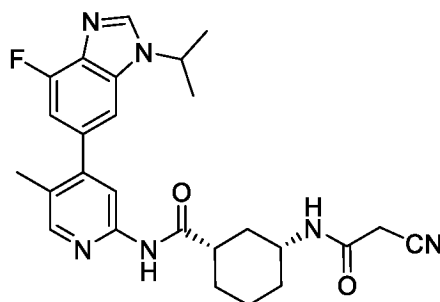
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] В настоящем изобретении предложены новые кристаллические формы соединения, которое действует в качестве модулятора CDK9, способы получения новых кристаллических форм соединения, которое действует в качестве модулятора CDK9, и их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[003] В предварительной заявке на патент США №17/018005, поданной 11 сентября 2020 года и опубликованной в качестве заявки на патент США №20210070761 11 марта 2021 года, описаны соединения, которые действуют как модуляторы циклин-зависимых киназ (CDK), включая CDK9, семейство серин/треонин-киназ, активность которых зависит от ассоциации и активации циклинами и которые играют критически важную роль в регуляции клеточного цикла и транскрипции генов (Malumbres, M. (2014). "Cyclin-dependent kinases." *Genome Biol* 15(6): 122). "CDK9: A key player in cancer and other diseases." *J Cell Biochem* 119(2): 1273-1284; Soutourina, J. (2018). Являясь главным регулятором, контролирующим высвобождение Pol II в состоянии паузы из промотора, CDK9 играет ключевую роль в усилении экспрессии генов. Соответственно, ингибирование CDK9 запускает повсеместную понижающую регуляцию экспрессии генов (Olson, C. M., et al. (2018). "Pharmacological perturbation of CDK9 using selective CDK9 inhibition or degradation." *Nat Chem Biol* 14(2): 163-170), в число которых входят короткоживущие транскрипты, такие как онкоген, c-Мус и Mcl-1, член семейства белков Bcl-2, способствующих выживанию, которые стимулируют выживание раковых клеток (Chen, R., et al. (2005). "Transcription inhibition by flavopiridol: mechanism of chronic lymphocytic leukemia cell death." *Blood* 106(7): 2513-2519; Youle, R. J. and A. Strasser (2008). "The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death." *Nat Rev Mol Cell Biol* 9(1): 47-59), это позволяет предположить непрямой подход с нацеленным воздействием на Mcl-1 для лечения рака (Krystof, V., et al.

(2012). “Perspective of cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) as a drug target.” *Curr Pharm Des* 18(20): 2883-2890). Действительно, было разработано несколько ингибиторов CDK9, для которых в доклинических моделях была показана перспективная противораковая активность и которые перешли на стадию клинических испытаний (Boffo, S., et al. (2018). “CDK9 inhibitors in acute myeloid leukemia.” *J Exp Clin Cancer Res* 37(1): 36). Интересно отметить, что в недавнем исследовании было обнаружено, что ингибирование CDK9 также реактивирует гены-супрессоры опухоли в состоянии эпигенетического сайленсинга, что является еще одним доказательством, подтверждающим важность нацеливания на CDK9 при терапии рака (Zhang, H., et al., (2018). “Targeting CDK9 Reactivates Epigenetically Silenced Genes in Cancer.” *Cell* 175(5): 1244-1258.e1226). Например, соединения, модулирующие активность CDK9, например, ингибируя CDK9, могут обладать благоприятным действием при лечении заболевания или нарушения, связанного с нарушенной активностью CDK, такого как рак и опухолевая клетка. Одно конкретное соединение представляет собой соединение формулы I



Формула I

[004] Соединение формулы I, такое как описано или предложено в настоящем документе, способность соединения воздействовать на активность CDK9 или отсутствие указанной активности, способы получения соединения формулы I, такого как описано или предложено в настоящем документе, и другие родственные соединения описаны в предварительной заявке на патент США №17/018005, опубликованной в качестве заявки на патент США №20210070761 11 марта 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

[005] В данной области техники остается потребность в улучшенных формах соединения формулы I, такого как описано или предложено в настоящем документе, с улучшенными свойствами. В данной области техники также остается потребность в усовершенствованных способах получения соединения формулы I. Предложенные

варианты реализации, описанные в настоящем документе, удовлетворяют указанные и прочие потребности.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[006] В настоящем изобретении предложены новые кристаллические формы соединения формулы I, такого как предложено в настоящем документе, способы получения кристаллических форм соединения и необязательно выделения указанных кристаллических форм.

[007] Соединение формулы I может быть кристаллизовано совместно с коформером или без него и обладает превосходными свойствами. В некоторых вариантах реализации кристаллические формы соединения формулы I без коформера отличаются от известного уровня техники улучшенной стабильностью, пригодностью к обработке, а также могут применяться в фармацевтических составах. В некоторых вариантах реализации кристаллические формы соединения формулы I с коформерами отличаются от известного уровня техники улучшенной стабильностью, пригодностью к обработке, а также могут применяться в фармацевтических составах.

[008] В некоторых вариантах реализации предложены кристаллические формы соединения формулы I, такого как описано в настоящем документе.

[009] В некоторых вариантах реализации соединение формулы I, такое как предложено в настоящем документе, может быть кристаллизовано без коформера. В некоторых вариантах реализации предложены кристаллические формы соединения формулы I без коформера. В некоторых вариантах реализации предложены кристаллическая форма I и форма II соединения формулы I без коформера.

[0010] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма I соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $23,1 \pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая

форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $11,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем.

[0011] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма II соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,3 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $23,1 \pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем.

[0012] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, такое как предложено в настоящем документе, может быть кристаллизовано с коформером. В некоторых вариантах реализации предложены кристаллические формы соединения формулы I с коформером. В некоторых вариантах реализации предложены кристаллическая форма III, форма IV, форма V, форма VI, форма VII, форма VIII, форма IX, форма X, форма XI, форма XII и форма XIII соединения формулы I с коформером. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой коформер, предложенный и описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой янтарную кислоту, адипиновую кислоту, фумаровую кислоту, глутаровую кислоту,

гентизиновую кислоту, хлороводородную кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, салициловую кислоту, щавелевую кислоту или *D*-(-)-винную кислоту.

[0013] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма III, содержащая соединение формулы I и янтарную кислоту при молярном отношении примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $5,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $27,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $31,6 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $15,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,8 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем.

[0014] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма IV, содержащая соединение формулы I и глутаровую кислоту при молярном отношении примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

2θ , примерно при $19,7\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,5\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,0\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,9\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,0\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,7\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,0\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,2\pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $29,2\pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $19,4\pm 0,5$ ангстрем, примерно $14,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,0\pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,4\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,0\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4\pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,1\pm 0,5$ ангстрем.

[0015] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма V, содержащая соединение формулы I и адипиновую кислоту при молярном отношении примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,7\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $7,4\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,2\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,2\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,8\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,2\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,1\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,9\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,1\pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $25,9\pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $18,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $11,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,4\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6\pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,4\pm 0,5$ ангстрем.

[0016] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма VI, содержащая соединение формулы I и фумаровую кислоту при молярном отношении примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,4\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,5\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,6\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,7\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,5\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,4\pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,2\pm 0,5$ градуса 2θ ,

примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,4 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $30,7 \pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,0 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,9 \pm 0,5$ ангстрем.

[0017] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма VII, содержащая соединение формулы I и фумаровую кислоту при молярном отношении примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $27,4 \pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $18,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $15,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,2 \pm 0,5$ ангстрем.

[0018] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма VIII, содержащая соединение формулы I и фумаровую кислоту при молярном отношении примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $3,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $7,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $34,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $35,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $36,8 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $22,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $15,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $12,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,4 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем.

[0019] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма IX, содержащая соединение формулы I и *D*-(-)-винную кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $27,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $33,4 \pm 0,5$ градуса 2θ ,

примерно при $34,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $36,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $38,6 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,1 \pm 0,5$ градуса 2θ . В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $16,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $12,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем.

[0020] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма X, содержащая соединение формулы I и хлороводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма X характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 50.

[0021] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма XI, содержащая соединение формулы I и салициловую кислоту при молярном отношении примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма XI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 52.

[0022] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма XII, содержащая соединение формулы I и щавелевую кислоту при молярном отношении примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма XII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 54.

[0023] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма XIII на основе соединения формулы I и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма XIII характеризуется дифрактограммой

[0025] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму, выбранную из форм I—XIII, таких как описано или предложено в настоящем документе, дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму I. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму II. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму III. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму VI. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму V. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму VI. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму VII. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму VIII. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму IX. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму X. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму XI. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму XII. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму XIII.

[0026] В некоторых вариантах реализации предложены способы получения кристаллических форм соединения формулы I с коформером или без него, как описано или предложено в настоящем документе, включающие кристаллизацию соединения с образованием кристаллической формы и необязательно выделение кристаллической формы.

[0027] В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования фермента CDK, при этом способ включает приведение фермента CDK в контакт с эффективным количеством кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей ее фармацевтической композиции.

[0028] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной активностью CDK, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту

кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей ее фармацевтической композиции.

[0029] В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение субъекту кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей ее фармацевтической композиции.

[0030] В некоторых вариантах реализации предложены способы индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как предложено в настоящем документе.

[0031] В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как предложено в настоящем документе.

[0032] В некоторых вариантах реализации предложены способы снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как предложено в настоящем документе.

[0033] В некоторых вариантах реализации предложены способы снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с

или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как предложено в настоящем документе.

[0034] В некоторых вариантах реализации предложены способы ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ включает приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как предложено в настоящем документе.

[0035] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая одну или более кристаллических форм, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

[0036] Подробная информация об одном или более вариантах реализации изложена ниже в описании. Другие отличительные признаки, задачи и преимущества идей настоящего изобретения будут очевидны из описания примеров, а также из прилагаемой формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0037] На ФИГ. 1 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции аморфной формы соединения формулы I.

[0038] На ФИГ. 2 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы I соединения формулы I.

[0039] На ФИГ. 3 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы I.

[0040] На ФИГ. 4 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы I.

[0041] На ФИГ. 5 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы I.

- [0042] На ФИГ. 6 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы II соединения формулы I.
- [0043] На ФИГ. 7 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы II.
- [0044] На ФИГ. 8 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы II.
- [0045] На ФИГ. 9 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы II.
- [0046] На ФИГ. 10 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы I, полученной в увеличенной партии.
- [0047] На ФИГ. 11 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы I соединения формулы I, полученной в увеличенной партии.
- [0048] На ФИГ. 12 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы III соединения формулы I и янтарной кислоты.
- [0049] На ФИГ. 13 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы III.
- [0050] На ФИГ. 14 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы III.
- [0051] На ФИГ. 15 показан анализ высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кристаллической формы III.
- [0052] На ФИГ. 16 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы III.
- [0053] На ФИГ. 17 показано сравнение результатов спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) соединения формулы I и кристаллической формы III.
- [0054] На ФИГ. 18 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы IV соединения формулы I и глутаровой кислоты.

- [0055] На ФИГ. 19 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы IV.
- [0056] На ФИГ. 20 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы IV.
- [0057] На ФИГ. 21 показан анализ высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кристаллической формы IV.
- [0058] На ФИГ. 22 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы IV.
- [0059] На ФИГ. 23 показано сравнение результатов спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) соединения формулы I и кристаллической формы IV.
- [0060] На ФИГ. 24 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы V соединения формулы I и адипиновой кислоты.
- [0061] На ФИГ. 25 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы V.
- [0062] На ФИГ. 26 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы V.
- [0063] На ФИГ. 27 показан анализ высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кристаллической формы V.
- [0064] На ФИГ. 28 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы V.
- [0065] На ФИГ. 29 показано сравнение результатов спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) соединения формулы I и кристаллической формы V.
- [0066] На ФИГ. 30 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы VI соединения формулы I и гентизиновой кислоты.
- [0067] На ФИГ. 31 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы VI.

- [0068] На ФИГ. 32 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы VI.
- [0069] На ФИГ. 33 показан анализ высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кристаллической формы VI.
- [0070] На ФИГ. 34 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы VI.
- [0071] На ФИГ. 35 показано сравнение результатов спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) соединения формулы I и кристаллической формы VI.
- [0072] На ФИГ. 36 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы VII соединения формулы I и фумаровой кислоты.
- [0073] На ФИГ. 37 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы VII.
- [0074] На ФИГ. 38 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы VII.
- [0075] На ФИГ. 39 показан анализ высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кристаллической формы VII.
- [0076] На ФИГ. 40 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы VII.
- [0077] На ФИГ. 41 показано сравнение результатов спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) соединения формулы I и кристаллической формы VII.
- [0078] На ФИГ. 42 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы VIII соединения формулы I и фумаровой кислоты.
- [0079] На ФИГ. 43 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы VIII.
- [0080] На ФИГ. 44 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы VIII.

- [0081] На ФИГ. 45 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы VIII.
- [0082] На ФИГ. 46 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы IX соединения формулы I и *D*-(-)-винной кислоты.
- [0083] На ФИГ. 47 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы IX.
- [0084] На ФИГ. 48 показана термограмма термогравиметрического анализа (ТГА) кристаллической формы IX.
- [0085] На ФИГ. 49 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы IX.
- [0086] На ФИГ. 50 показано наложение дифрактограмм рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы X соединения формулы I и хлороводородной кислоты, полученной из метилэтилкетона (МЭК), *n*-бутанола (*n*-BuOH) и *n*-пропанола.
- [0087] На ФИГ. 51 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы X.
- [0088] На ФИГ. 52 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы XI соединения формулы I и салициловой кислоты.
- [0089] На ФИГ. 53 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы XI.
- [0090] На ФИГ. 54 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы XII соединения формулы I и щавелевой кислоты.
- [0091] На ФИГ. 55 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) кристаллической формы XII.
- [0092] На ФИГ. 56 показан анализ высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) кристаллической формы XII.
- [0093] На ФИГ. 57 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллической формы XII.

[0094] На ФИГ. 58 показан анализ спектроскопии ядерного магнитного резонанса на ядрах углерода-13 (^{13}C ЯМР) кристаллической формы XII.

[0095] На ФИГ. 59 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы XIII соединения формулы I и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0096] Термин «соль» или «соли» может относиться к любым солям присоединения, включая соли присоединения свободной кислоты или соли присоединения свободного основания. Все указанные соли (или другие схожие соли) могут быть получены традиционными средствами. Все указанные соли являются приемлемыми при условии, что они являются нетоксичными и по существу не нарушают желаемую фармакологическую активность.

[0097] Термин «терапевтически эффективное количество» обозначает количество кристаллической формы, которое при введении млекопитающему для лечения расстройства, нарушения или состояния является достаточным для осуществления лечения (как определено ниже). «Терапевтически эффективное количество» может варьироваться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, возраста, массы тела, физического состояния и восприимчивости млекопитающего, которого лечат.

[0098] Термин «фармацевтически приемлемый» обозначает биологически или фармакологически совместимый для применения *in vivo* у животных или человека, и предпочтительно обозначает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее для применения у животных и, более конкретно, у человека.

[0099] В настоящем документе термины «лечить», «получать лечение» или «лечение» обозначают как терапевтическое лечение, так и профилактические меры, задачей которых является замедление (ослабление) нежелательного физиологического состояния, нарушения или заболевания или получение благоприятных или желаемых клинических результатов. Для задач настоящего изобретения благоприятные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничиваются далее указанными, облегчение симптомов; снижение степени тяжести состояния, нарушения или заболевания; стабилизацию (т.е. отсутствие ухудшения) состояния, нарушения или заболевания; задержку появления или

замедление прогрессирования состояния, нарушения или заболевания; ослабление состояния, нарушения или заболевания или ремиссию (частичную или полную), независимо от того, поддается она обнаружению или нет; ослабление по меньшей мере одного поддающегося измерению физического параметра, не обязательно ощущаемое пациентом; или разрешение или положительную динамику состояния, нарушения или заболевания. Лечение включает обеспечение клинически значимого ответа в отсутствие чрезмерного уровня побочных эффектов. Лечение также включает продление выживаемости по сравнению с ожидаемой выживаемостью при отсутствии лечения. Таким образом, «способ лечения боли» или «лечение боли» обозначает процедуру, которая облегчает или ослабляет любое из первичных явлений или вторичных симптомов, связанных с болью или другим состоянием, описанным в настоящем документе.

[00100] Термин «аддитивный» определен как взаимодействие двух или более агентов, в результате чего их комбинированный эффект является таким же, что и сумма их эффектов по отдельности. Например, если отдельный эффект лекарственного средства А при лечении заболевания составляет 25%, и отдельный эффект лекарственного средства В при лечении заболевания составляет 25%, а при объединении двух лекарственных средств эффект при лечении заболевания составляет 50%, то эффект А и В является аддитивным.

[00101] Термин «фармацевтически приемлемый» или «терапевтически приемлемый» относится к молекулярным частицам и композициям, которые являются физиологически переносимыми и предпочтительно, как правило, не вызывают аллергическую или схожую неблагоприятную реакцию, такую как расстройство желудка, головокружение и т.д., при введении человеку. Предпочтительно в настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый» обозначает одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата или указанный в Фармакопее США или другой общепризнанной фармакопее (например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro ред. 1985)) для применения у животных и, более конкретно, у человека.

[00102] Термины «примерно», «около» или «приблизительно» обозначают плюс-минус 5%. В некоторых вариантах реализации термины «примерно», «около» или «приблизительно» обозначают плюс-минус 10%.

[00103] В вариантах реализации настоящего изобретения предложены способы кристаллизации соединения формулы I с коформером или без него, как описано или предложено в настоящем документе.

[00104] В некоторых вариантах реализации предложены способы получения кристаллической формы соединения, имеющего формулу I, с коформером или без него, как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложены способы получения кристаллической формы соединения формулы I без коформера, как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложены способы получения кристаллической формы соединения формулы I с коформером, как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации способ включает сокристаллизацию соединения формулы I и коформера с образованием кристаллической формы соединения и коформера и необязательно выделение кристаллической формы соединения и коформера. В некоторых вариантах реализации способ включает суспендирование соединения и коформера в органическом растворителе с образованием кристаллической формы на их основе. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает промывание взвеси органическим растворителем.

[00105] В некоторых вариантах реализации предложены кристаллические формы соединения формулы I с коформером. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой кислоту. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота выбрана из янтарной кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаровой кислоты, гентизиновой кислоты, хлороводородной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, салициловой кислоты, щавелевой кислоты и D-(-)-винной кислоты. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой янтарную кислоту, адипиновую кислоту, фумаровую кислоту, глутаровую кислоту, гентизиновую кислоту, хлороводородную кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, салициловую кислоту, щавелевую кислоту или D-(-)-винную кислоту, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой янтарную кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой адипиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой фумаровую кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой глутаровую кислоту. В

некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой хлороводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой щавелевую кислоту. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая кислота представляет собой *D*-(-)-винную кислоту.

[00106] Соединение формулы I, такое как описано или предложено в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, может быть получено в соответствии со способом синтеза, описанным в предварительной заявке на патент США №17/018005, опубликованной в качестве заявки на патент США №20210070761 11 марта 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте, или в соответствии со способом синтеза, таким как описано или предложено в настоящем документе. Например, в некоторых вариантах реализации соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, может быть получено в соответствии со способом синтеза, описанным в предварительной заявке на патент США №17/018005, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте.

[00107] Аморфная форма соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может быть получена в соответствии со способом синтеза, описанным в предварительной заявке на патент США №17/018005, опубликованной в качестве заявки на патент США №20210070761 11 марта 2021 года, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей полноте. Затем аморфная форма соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли может быть выделена на силикагеле в хроматографах. Использующие силикагель хроматографы могут быть нецелесообразными для крупномасштабного получения соединения для коммерческого производства. Таким образом, необходима кристаллическая форма, которая лучше подходит для получения и применения в фармацевтических композициях. Несмотря на то, что в некоторых случаях получение кристаллических форм соединений может быть простым, для соединения формулы I наблюдалась иная ситуация. Варианты реализации настоящего изобретения обеспечили удивительный и неожиданный результат для кристаллических форм формулы I. В некоторых вариантах реализации кристаллическая

форма представляет собой форму I, форму II, форму III, форму IV, форму V, форму VI, форму VII, форму VIII, форму IX, форму X, форму XI, форму XII или форму XIII, как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму I, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму II, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму III, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму VI, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму V, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму VI, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму VII, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму VIII, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму IX, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму X, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму XI, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму XII, такую как предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму XIII, такую как предложено в настоящем документе.

[00108] В некоторых вариантах реализации предложены кристаллические формы соединения, имеющего формулу I, без коформера, такого как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму I или форму II. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму I. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму II.

[00109] В некоторых вариантах реализации предложена кристаллическая форма I соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 2. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей

один или более пиков, таких как представлено в таблице 2. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 2.

[00110] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $7,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00111] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $8,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00112] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $10,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00113] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $11,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00114] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $13,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00115] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00116] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $15,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00117] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $16,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00128] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $7,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,1 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00129] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $7,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00130] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00131] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $7,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $23,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00132] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 6. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, таких как представлено в таблице 2. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 2.

[00133] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $7,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00134] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $8,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00135] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00136] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $11,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00137] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $13,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00138] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $15,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00139] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $16,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00140] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00141] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00142] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $19,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00143] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

11,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 15,4±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 18,3±0,5 градуса 2θ и примерно при 21,0±0,5 градуса 2θ.

[00154] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при 7,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 10,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 11,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 15,4±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 18,3±0,5 градуса 2θ и примерно при 21,0±0,5 градуса 2θ.

[00155] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при 7,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 8,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 10,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 11,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 13,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 15,4±0,5 градуса 2θ, примерно при 16,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 18,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 19,2±0,5 градуса 2θ, примерно при 21,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 21,7±0,5 градуса 2θ, примерно при 22,3±0,5 градуса 2θ и примерно при 23,1±0,5 градуса 2θ.

[00156] В некоторых вариантах реализации предложены кристаллические формы соединения, имеющего формулу I, с коформером, таким как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой янтарную кислоту, адипиновую кислоту, фумаровую кислоту, глутаровую кислоту, гентизиновую кислоту, хлороводородную кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, салициловую кислоту, щавелевую кислоту или D-(-)-винную кислоту, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой янтарную кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой адипиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой фумаровую кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой глутаровую кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой хлороводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой щавелевую кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой D-(-)-винную кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой любую из форм III-XIII. В некоторых вариантах

реализации кристаллическая форма представляет собой форму III. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму IV. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму V. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму VI. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму VII. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму VIII. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму IX. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму X. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму XI. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму XII. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой форму XIII.

[00157] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 12. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, таких как представлено в таблице 5. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 5.

[00158] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $5,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00159] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $8,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00160] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $10,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00161] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $12,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00162] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00163] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00164] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00165] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00166] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $19,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00167] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $20,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00168] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $20,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00169] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $21,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00170] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $22,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00171] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00172] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00173] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $24,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00174] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00175] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00176] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $26,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00177] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $27,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00178] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $29,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00179] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $31,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00180] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00181] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $8,8 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $10,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $27,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $31,6 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00189] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 18. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, таких как представлено в таблице 6. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 6.

[00190] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $4,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00191] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $6,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00192] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $8,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00193] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $11,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00194] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $11,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00195] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $13,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00196] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $16,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00197] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00198] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00199] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00200] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $19,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00201] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $20,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00202] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00203] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $21,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00204] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $24,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00205] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00216] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $4,5 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00217] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $4,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,5 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00218] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,5 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00219] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $29,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00220] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 24. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, таких как представлено в таблице 7. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской

порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 7.

[00221] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $4,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00222] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00223] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $9,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00224] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $11,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00225] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $13,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00226] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00227] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00228] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00229] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $25,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00230] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00231] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $9,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $18,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00232] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $9,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $25,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00233] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $9,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00234] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $9,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,1 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00235] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,1 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00236] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 30. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, таких как представлено в таблице 8. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 8.

[00237] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00238] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $9,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00239] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $13,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00240] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $14,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00241] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $15,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00242] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $16,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00243] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00244] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00245] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $19,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00246] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $20,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00247] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $21,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00248] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $23,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00249] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $24,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00250] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $25,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00251] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $26,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00252] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $29,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00253] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $30,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00254] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $9,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00255] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $14,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00256] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $15,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

15,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 16,4±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,2±0,5 градуса 2θ, примерно при 18,2±0,5 градуса 2θ, примерно при 19,4±0,5 градуса 2θ, примерно при 20,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 21,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 23,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 24,8±0,5 градуса 2θ, примерно при 25,7±0,5 градуса 2θ, примерно при 26,9±0,5 градуса 2θ, примерно при 29,4±0,5 градуса 2θ и примерно при 30,7±0,5 градуса 2θ.

[00265] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 36. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, таких как представлено в таблице 9. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 9.

[00266] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при 4,7±0,5 градуса 2θ.

[00267] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при 5,8±0,5 градуса 2θ.

[00268] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при 10,6±0,5 градуса 2θ.

[00269] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при 11,3±0,5 градуса 2θ.

[00270] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при 11,8±0,5 градуса 2θ.

[00271] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при 12,6±0,5 градуса 2θ.

[00272] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $13,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00273] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $14,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00274] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $16,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00275] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00276] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00277] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00278] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $19,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00279] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $21,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00280] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $22,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00281] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $24,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

19,3±0,5 градуса 2θ , примерно при 21,2±0,5 градуса 2θ , примерно при 22,1±0,5 градуса 2θ , примерно при 24,2±0,5 градуса 2θ и примерно при 26,2±0,5 градуса 2θ .

[00292] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при 5,8±0,5 градуса 2θ , примерно при 10,6±0,5 градуса 2θ , примерно при 19,3±0,5 градуса 2θ , примерно при 21,2±0,5 градуса 2θ , примерно при 22,1±0,5 градуса 2θ , примерно при 24,2±0,5 градуса 2θ и примерно при 26,2±0,5 градуса 2θ .

[00293] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при 4,7±0,5 градуса 2θ , примерно при 5,8±0,5 градуса 2θ , примерно при 10,6±0,5 градуса 2θ , примерно при 11,3±0,5 градуса 2θ , примерно при 11,8±0,5 градуса 2θ , примерно при 12,6±0,5 градуса 2θ , примерно при 13,1±0,5 градуса 2θ , примерно при 14,0±0,5 градуса 2θ , примерно при 16,0±0,5 градуса 2θ , примерно при 17,0±0,5 градуса 2θ , примерно при 17,5±0,5 градуса 2θ , примерно при 18,7±0,5 градуса 2θ , примерно при 19,3±0,5 градуса 2θ , примерно при 21,2±0,5 градуса 2θ , примерно при 22,1±0,5 градуса 2θ , примерно при 24,2±0,5 градуса 2θ , примерно при 24,7±0,5 градуса 2θ , примерно при 26,2±0,5 градуса 2θ и примерно при 27,4±0,5 градуса 2θ .

[00294] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 42. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, таких как представлено в таблице 10. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 10.

[00295] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при 3,9±0,5 градуса 2θ .

[00296] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при 5,7±0,5 градуса 2θ .

[00297] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $7,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00298] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $8,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00299] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00300] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $12,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00301] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $14,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00302] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00303] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $19,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00304] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $20,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00305] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $22,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00306] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $23,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00307] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00308] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00309] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $26,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00310] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $28,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00311] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $34,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00312] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $35,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00313] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $36,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00314] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00315] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $3,9 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $5,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00316] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $3,9 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $8,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00327] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $3,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,5 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $28,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00328] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $3,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,5 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $28,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00329] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $3,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $7,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $34,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $35,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $36,8 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00330] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 46. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, таких как представлено в таблице 11. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской

порошковой дифракции, содержащей по существу все или все пики, такие как представлено в таблице 11.

[00331] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00332] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $6,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00333] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $9,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00334] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $10,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00335] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $15,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00336] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $17,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00337] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00338] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $18,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00339] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $19,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00340] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00341] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $21,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00342] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00343] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00344] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00345] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $25,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00346] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00347] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $27,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00348] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $28,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00349] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $28,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00350] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $29,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00351] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $33,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00352] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $34,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00353] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $36,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00354] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $38,6 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00355] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пик примерно при $39,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00356] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $9,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00357] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $10,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00358] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $17,3 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00359] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей пики примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $18,8 \pm 0,5$ градуса 2θ .

примерно при $21,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00368] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $27,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $33,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $34,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $36,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $38,6 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

[00369] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма X характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 50.

[00370] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма XI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 52.

[00371] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма XII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 54.

[00372] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма XIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции по существу такой, как показано на ФИГ. 59.

[00373] В некоторых вариантах реализации кристаллические формы I—XIII характеризуются термограммой ДСК. Например, кристаллические формы I—X характеризуются термограммами ДСК, такими как показано на ФИГ. 3, 7, 13, 19, 25, 31, 37, 43, 47 и 51, соответственно.

[00374] В некоторых вариантах реализации кристаллические формы I—XIII характеризуются любой комбинацией приведенных выше данных.

[00375] В некоторых вариантах реализации пики рентгеновской порошковой дифракции, приведенные в настоящем документе для конкретных вариантов реализации, могут варьироваться на $\pm 0,4$ градуса 2θ , на $\pm 0,3$ градуса 2θ , на $\pm 0,2$ градуса 2θ или на $\pm 0,1$ градуса 2θ .

[00376] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 1.

[00377] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $11,0\pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,2\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0\pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,8\pm 0,5$ ангстрем.

[00378] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 2.

[00379] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,1\pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0\pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,8\pm 0,5$ ангстрем.

[00380] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой

имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 5.

[00381] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $15,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,8 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем.

[00382] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 6.

[00383] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $19,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $14,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем.

[00384] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 7.

[00385] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $18,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $11,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем.

[00386] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 8.

[00387] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,0 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,9 \pm 0,5$ ангстрем.

[00388] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 9.

[00389] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $18,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $15,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$

ангстрем, примерно $3,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4\pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,2\pm 0,5$ ангстрем.

[00390] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 10.

[00391] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d , составляющие примерно $22,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $15,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $12,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1\pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,4\pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3\pm 0,5$ ангстрем.

[00392] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d по существу такие, как показано в таблице 11.

[00393] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются значения межплоскостного расстояния d , составляющие примерно $16,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $12,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,3\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,2\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1\pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,0\pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,7\pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,6\pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,5\pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,3\pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3\pm 0,5$ ангстрем.

[00394] В некоторых вариантах реализации пики рентгеновской порошковой дифракции, приведенные в настоящем документе для конкретных вариантов реализации, для которых указаны значения межплоскостного расстояния d , могут варьироваться на $\pm 4\%$ нм, на $\pm 3\%$ нм, на $\pm 2\%$ нм или на $\pm 1\%$ нм или на $\pm 4\%$ ангстрем, на $\pm 3\%$ ангстрем, на $\pm 2\%$ ангстрем или на $\pm 1\%$ ангстрем.

[00395] Специалисту в данной области техники будет понятно, что относительные интенсивности и положения пиков, полученных при анализе рентгеновской порошковой дифракции, могут варьироваться в зависимости от методики подготовки образца, процедуры установки образца и конкретного используемого инструмента, помимо прочего. Например, в некоторых вариантах реализации перечисленные пики на дифрактограмме рентгеновской порошковой дифракции для любой из кристаллических форм I—XIII указаны с погрешностью примерно $\pm 0,2$ градуса 2θ .

[00396] В некоторых вариантах реализации кристаллические формы I—XIII соединения формулы I охарактеризованы путем спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР). Например, на ФИГ. 5, 9, 16, 22, 28, 34, 40, 45 и 49 показан анализ спектроскопии протонного магнитного резонанса (^1H ЯМР) кристаллических форм I—IX. соответственно. Также можно применять другие способы описания кристаллических форм I—XIII.

[00397] Кристаллические формы I—XIII могут иметь любую желаемую степень чистоты относительно других веществ или компонентов в препарате. В некоторых вариантах реализации предложена любая форма кристаллических форм I—XIII, которая является по существу чистой, например, имеет чистоту более 30%, более 40%, более 50%, более 60%, более 70%, более 80%, более 85%, более 90%, более 95%, более 96%, более 97%, более 98%, более 99%, более 99,2%, более 99,4%, более 99,5%, более 99,6%, более 99,7%, или более 99,9% относительно других веществ или компонентов в препарате.

[00398] В иллюстративных вариантах реализации любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, имеет чистоту от примерно 45% до 95%, такую как, например, чистоту от примерно 50% до 95%, чистоту от примерно 55% до 90%, чистоту от примерно 60% до 95% или чистоту от примерно 70% до 99% относительно других веществ или компонентов в препарате. В некоторых вариантах реализации любая из кристаллических форм I—XIII имеет чистоту от примерно 95% до 99%. В некоторых

вариантах реализации кристаллическая форма имеет чистоту от примерно 90% до 95%. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма имеет чистоту от примерно 85% до 90%. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма имеет чистоту от примерно 80% до 85%. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма имеет чистоту от примерно 75% до 80%. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма I имеет чистоту от примерно 70% до 75%. В определенных вариантах реализации кристаллическая форма имеет чистоту от примерно 65% до 70%. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма имеет чистоту от примерно 60% до 65%. В других вариантах реализации кристаллическая форма имеет чистоту от примерно 55% до 60%. В других вариантах реализации кристаллическая форма I имеет чистоту от примерно 50% до 55%. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма имеет чистоту от примерно 45% до 50%.

[00399] В некоторых вариантах реализации любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может содержать одну или более примесей и/или продуктов разложения, таких как продукт гидролиза, продукт ацетилирования, продукт формилирования, продукт окисления, продукт опосредованного водой разложения и/или продукт дезамидирования. В некоторых вариантах реализации композиция, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может содержать одну или более примесей и/или продуктов разложения, таких как продукт гидролиза, продукт ацетилирования, продукт формилирования, продукт окисления, продукт опосредованного водой разложения и/или продукт дезамидирования. В некоторых вариантах реализации одна или более примесей могут быть биологически активными.

[00400] В некоторых вариантах реализации любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может иметь любую желаемую чистоту относительно продукта(-ов) гидролиза. В некоторых вариантах реализации композиция содержит менее чем примерно 10% по массе продукта(-ов) гидролиза относительно общей массы любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на их основе, например, менее чем примерно 7,5 масс.%, менее чем примерно 5 масс.% или менее чем примерно 2 масс.%

продукта(-ов) гидролиза. В некоторых вариантах реализации любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержит от примерно 0,05% до примерно 5% по массе продукта(-ов) гидролиза. В некоторых вариантах реализации любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержит от примерно 0,05% до примерно 2% по массе продукта(-ов) гидролиза. В некоторых вариантах реализации любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержит от примерно 0,1% до примерно 2% по массе продукта(-ов) гидролиза. В некоторых вариантах реализации любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержит от примерно 0,01% до примерно 2% по массе продукта(-ов) гидролиза.

[00401] В качестве альтернативы или в дополнение, любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может иметь любую желаемую чистоту относительно продукта(-ов) ацетилирования. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять менее 10% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиций на их основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять менее 7,5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять менее 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять менее 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких

как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять менее 1% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять менее 0,5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять от примерно 0,05% до примерно 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять от примерно 0,05% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять от примерно 0,1% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт ацетилирования может составлять от примерно 0,01% до примерно 2% по массе от массы композиции.

[00402] В качестве альтернативы или в дополнение, любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может иметь любую желаемую чистоту относительно продукта(-ов) формилирования. В некоторых вариантах реализации продукт формилирования может составлять менее 10% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт формилирования может составлять менее 7,5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт формилирования может составлять менее 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт формилирования может составлять менее 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в

настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт формилирования может составлять от примерно 0,05% до примерно 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт формилирования может составлять от примерно 0,05% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт формилирования может составлять от примерно 0,1% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе.

[00403] В качестве альтернативы или в дополнение, любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может иметь любую желаемую чистоту относительно продукта(-ов) окисления. В некоторых вариантах реализации продукт окисления может составлять менее 10% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт окисления может составлять менее 7,5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт окисления может составлять менее 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт окисления может составлять менее 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт окисления может составлять от примерно 0,05% до примерно 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт окисления может составлять от примерно 0,05% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт окисления может составлять от примерно 0,1% до примерно 2% по массе относительно любой из

кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт окисления может составлять от примерно 0,01% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе.

[00404] В качестве альтернативы или в дополнение, любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может иметь любую желаемую чистоту относительно продукта(-ов) опосредованного водой разложения. В некоторых вариантах реализации продукт(-ы) опосредованного водой разложения может(могут) составлять менее 10% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт(-ы) опосредованного водой разложения может(могут) составлять менее 7,5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт(-ы) опосредованного водой разложения может(могут) составлять менее 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В других вариантах реализации продукт(-ы) опосредованного водой разложения может(могут) составлять менее 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт(-ы) опосредованного водой разложения может(могут) составлять от примерно 0,05% до примерно 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В иллюстративных вариантах реализации продукт(-ы) опосредованного водой разложения может(могут) составлять от примерно 0,05% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт(-ы) опосредованного водой разложения может(могут) составлять от примерно 0,1% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт(-ы)

опосредованного водой разложения может(могут) составлять от примерно 0,01% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе.

[00405] В качестве альтернативы или в дополнение, любая из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и/или композиция на ее основе, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может иметь любую желаемую чистоту относительно продукта(-ов) дезамидирования. В некоторых вариантах реализации продукт дезамидирования может составлять менее 10% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт дезамидирования может составлять менее 7,5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт дезамидирования может составлять менее 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В других вариантах реализации продукт дезамидирования может составлять менее 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт дезамидирования может составлять от примерно 0,05% до примерно 5% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт дезамидирования может составлять от примерно 0,05% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт дезамидирования может составлять от примерно 0,1% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе. В некоторых вариантах реализации продукт дезамидирования может составлять от примерно 0,01% до примерно 2% по массе относительно любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, и/или композиции на ее основе.

[00406] В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем

документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и в совокупности менее 10 масс.%, например, менее 8 масс.%, менее 6 масс.%, менее 5 масс.%, менее 4 масс.%, менее 3 масс.%, менее 2 масс.%, менее 1 масс.%, менее 0,5 масс.% или менее 0,25 масс.% продуктов разложения, таких как продукт гидролиза, продукт формилирования, продукт окисления, продукт опосредованного водой разложения и/или продукт дезамидирования.

[00407] В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и в совокупности менее 20 масс.%, например, менее 18 масс.%, менее 16 масс.%, менее 14 масс.%, менее 12 масс.%, менее 10 масс.%, менее 8 масс.%, менее 6 масс.%, менее 5 масс.%, менее 4 масс.%, менее 3 масс.%, менее 2 масс.%, менее 1 масс.%, менее 0,5 масс.% или менее 0,25 масс.% продуктов разложения, таких как продукт гидролиза, продукт ацетилирования, продукт формилирования, продукт окисления, продукт опосредованного водой разложения и/или продукт дезамидирования.

[00408] В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и в совокупности менее 10 масс.%, например, менее 8 масс.%, менее 6 масс.%, менее 5 масс.%, менее 4 масс.%, менее 3 масс.%, менее 2 масс.%, менее 1 масс.%, менее 0,5 масс.% или менее 0,25 масс.% одной или более примесей и/или продуктов разложения, таких как продукт гидролиза, продукт формилирования, продукт окисления, продукт опосредованного водой разложения и/или продукт дезамидирования.

[00409] В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и в совокупности менее 20 масс.%, например, менее 18 масс.%, менее 16 масс.%, менее 14 масс.%, менее 12 масс.%, менее 10 масс.%, менее 8 масс.%, менее 6 масс.%, менее 5 масс.%, менее 4 масс.%, менее 3 масс.%, менее 2 масс.%, менее 1 масс.%, менее 0,5 масс.% или менее 0,25 масс.% одной или более примесей и/или продуктов разложения, таких как продукт гидролиза, продукт ацетилирования, продукт формилирования, продукт окисления, продукт опосредованного водой разложения и/или продукт дезамидирования.

[00410] В некоторых вариантах реализации предложена композиция, содержащая любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и менее чем примерно 40 масс.%, например, менее чем примерно 30 масс.%, менее чем примерно 20 масс.%, менее чем примерно 15 масс.%, менее чем примерно 10 масс.%, менее чем примерно 8 масс.%, менее чем примерно 6 масс.%, менее чем примерно 5 масс.%, менее чем примерно 4 масс.%, менее чем примерно 3 масс.%, менее чем примерно 2 масс.%, менее чем примерно 1 масс.%, менее чем примерно 0,5 масс.%, менее чем примерно 0,1 масс.% или менее чем примерно 0,01 масс.% аморфной формы соединения формулы I.

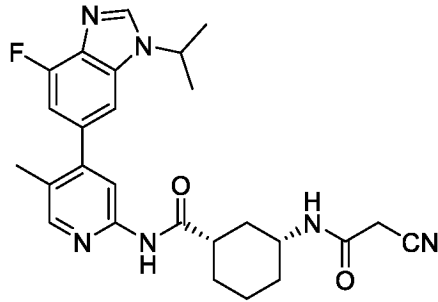
[00411] В некоторых вариантах реализации предложены способы получения кристаллических форм соединения формулы I. В некоторых вариантах реализации любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, получают путем осаждения и кристаллизации соединения формулы I с коформером или без него и необязательно выделения любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, получают путем суспендирования соединения формулы I с коформером или без него в органическом растворителе и необязательно выделения любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации любую из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе, получают путем суспендирования соединения формулы I с коформером или без него в органическом растворителе и необязательно выделения любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе.

[00412] Для этого можно применять любой подходящий органический растворитель, такой как, например, ацетонитрил, н-бутанол, метилэтилкетон, метанол, этилацетат, ацетон, тетрагидрофуран, 2-пропанол, этанол, изопропилацетат, толуол, циклогексан, дихлорметан, хлороформ, H₂O, нитрометан, н-пентан, н-гексан, 1-пропанол, метилацетат, этиловый эфир, октан и любая их комбинация. Указанные растворители могут включать, но не ограничиваются далее указанными, ацетонитрил, н-бутанол, метилэтилкетон, метанол, этилацетат, ацетон, тетрагидрофуран, 2-пропанол, этанол, изопропилацетат, толуол, циклогексан, дихлорметан, хлороформ, H₂O, нитрометан, н-пентан, н-гексан, 1-пропанол, метилацетат, этиловый эфир, октан и любую их комбинацию. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит ацетонитрил. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит н-бутанол. В некоторых

вариантах реализации органический растворитель содержит метилэтилкетон. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит метанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит этилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит ацетон. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит тетрагидрофуран. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит 2-пропанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит этанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит изопропилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит толуол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит циклогексан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит дихлорметан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит хлороформ. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит H_2O . В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит нитрометан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит н-пентан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит н-гексан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит 1-пропанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит метилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит этиловый эфир. В некоторых вариантах реализации органический растворитель содержит октан.

[00413] Любая из кристаллических форм соединения формулы I, таких как описано или предложено в настоящем документе, может быть идентифицирована, описана и выделена по сравнению с аморфной или масляной формой любым подходящим способом. Специалисту в данной области техники будет известно множество разных способов идентификации и определения характеристик любой из кристаллических форм, таких как описано или предложено в настоящем документе. Например, любая из кристаллических форм соединения формулы I, таких как описано или предложено в настоящем документе, может быть идентифицирована и описана на основании различий в дифракции, термических свойствах, интенсивности и/или спектроскопических свойствах между аморфной и кристаллической формой. Подходящие способы включают, но не ограничиваются далее указанными, рентгеновскую дифрактометрию, спектроскопию протонного магнитного резонанса (1H ЯМР), спектроскопию ядерного магнитного резонанса на ядрах углерода (^{13}C ЯМР), термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК).

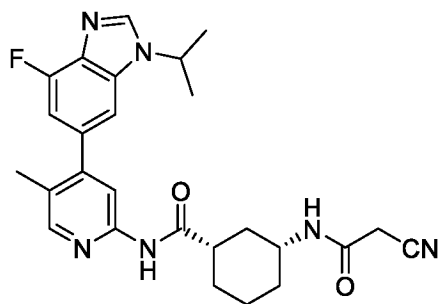
[00414] В некоторых вариантах реализации способы получения кристаллической формы соединения, имеющего формулу I,



Формула I

включают кристаллизацию соединения формулы I с образованием кристаллической формы I и необязательно выделение формы I. В некоторых вариантах реализации кристаллизация включает растворение соединения в органическом растворителе и кристаллизацию соединения с получением формы I на его основе. В некоторых вариантах реализации органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, н-бутанола, метилэтилкетона, метанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, 2-пропанола, этанола, изопропилацетата, толуола, циклогексана, дихлорметана, хлороформа, H₂O, нитрометана, н-пентана, н-гексана, 1-пропанола, метилацетата, этилового эфира, октана.

[00415] В некоторых вариантах реализации способы получения кристаллической формы соединения, имеющего формулу II,



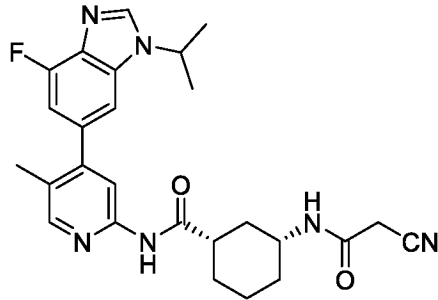
Формула II

включают кристаллизацию соединения формулы I с образованием кристаллической формы, такой как форма I и форма II, такие как описано в настоящем документе, и необязательно выделение кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации кристаллизация включает растворение соединения в органическом растворителе и кристаллизацию соединения с образованием кристаллической формы на его основе. В некоторых вариантах

реализации органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, н-бутанола, метилэтилкетона, метанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, 2-пропанола, этанола, изопропилацетата, толуола, циклогексана, дихлорметана, хлороформа, H₂O, нитрометана, н-пентана, н-гексана, 1-пропанола, метилацетата, этилового эфира, октана. В некоторых вариантах реализации органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, н-бутанола, метилэтилкетона, метанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, 2-пропанола, этанола, изопропилацетата, толуола, циклогексана, дихлорметана, хлороформа, H₂O, нитрометана, н-пентана, н-гексана, 1-пропанола, метилацетата, этилового эфира, октана и любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой н-бутанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой метилэтилкетон. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой 2-пропанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой изопропилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой циклогексан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой хлороформ. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой H₂O. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой нитрометан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой н-пентан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой н-гексан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой 1-пропанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой метилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой этиловый эфир. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой октан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой любую комбинацию ацетонитрила, н-бутанола, метилэтилкетона,

метанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, 2-пропанола, этанола, изопропилацетата, толуола, циклогексана, дихлорметана, хлороформа, H₂O, нитрометана, н-пентана, н-гексана, 1-пропанола, метилацетата, этилового эфира и октана.

[00416] В некоторых вариантах реализации предложены способы получения кристаллической формы соединения формулы I



Формула I

и коформера, как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации способ включает сокристаллизацию соединения и коформера с образованием кристаллической формы соединения формулы I и коформера, такой как кристаллические формы III-XIII, и необязательно выделение кристаллической формы соединения и коформера. В некоторых вариантах реализации способ включает суспендирование соединения и коформера в органическом растворителе с образованием кристаллической формы на их основе. В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает промывание взвеси органическим растворителем. В некоторых вариантах реализации органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, н-бутанола, метилэтилкетона, метанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, 2-пропанола, этанола, изопропилацетата, толуола, циклогексана, дихлорметана, хлороформа, H₂O, нитрометана, н-пентана, н-гексана, 1-пропанола, метилацетата, этилового эфира, октана и любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой ацетонитрил. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой н-бутанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой метилэтилкетон. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой 2-

пропанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой изопрпилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой толуол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой циклогексан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой хлороформ. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой H_2O . В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой нитрометан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой н-пентан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой н-гексан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой 1-пропанол. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой метилацетат. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой этиловый эфир. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой октан. В некоторых вариантах реализации органический растворитель представляет собой любую комбинацию ацетонитрила, н-бутанола, метилэтилкетона, метанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, 2-пропанола, этанола, изопрпилацетата, толуола, циклогексана, дихлорметана, хлороформа, H_2O , нитрометана, н-пентана, н-гексана, 1-пропанола, метилацетата, этилового эфира и октана.

[00417] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой коформер, предложенный и описанный в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой янтарную кислоту, адипиновую кислоту, фумаровую кислоту, глутаровую кислоту, гентициновую кислоту, хлороводородную кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, салициловую кислоту, щавелевую кислоту или *D*-(-)-винную кислоту. В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой янтарную кислоту, адипиновую кислоту, фумаровую кислоту, глутаровую кислоту, гентициновую кислоту, хлороводородную кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, салициловую кислоту, щавелевую кислоту или *D*-(-)-винную кислоту.

[00418] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой янтарную кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединения формулы I и янтарной кислоты имеет молярное отношение соединения к янтарной кислоте в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах

реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 1,9:1, от примерно 0,2:1 до примерно 1,8:1, от примерно 0,3:1 до примерно 1,7:1, от примерно 0,4:1 до примерно 1,6:1, от примерно 0,5:1 до примерно 1,5:1, от примерно 0,6:1 до примерно 1,4:1, от примерно 0,7:1 до примерно 1,3:1, от примерно 0,8:1 до примерно 1,2:1 или от примерно 0,9:1 до примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму III соединения и янтарной кислоты, при этом молярное отношение соединения к янтарной кислоте находится в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму III соединения и янтарной кислоты, при этом молярное отношение соединения к янтарной кислоте составляет от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму III соединения и янтарной кислоты, при этом молярное отношение соединения к янтарной кислоте составляет примерно 1:1.

[00419] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой глутаровую кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединения формулы I и глутаровой кислоты имеет молярное отношение соединения к глутаровой кислоте в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых

отношение составляет примерно 3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 3,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму IV соединения и глутаровой кислоты, при этом молярное отношение соединения к глутаровой кислоте находится в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму IV соединения и глутаровой кислоты, при этом молярное отношение соединения к глутаровой кислоте составляет от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму IV соединения и глутаровой кислоты, при этом молярное отношение соединения к глутаровой кислоте составляет примерно 2:1.

[00420] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой адипиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединения формулы I и адипиновой кислоты имеет молярное отношение соединения к адипиновой кислоте в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 1,9:1, от примерно 0,2:1 до примерно 1,8:1, от примерно 0,3:1 до примерно 1,7:1, от примерно 0,4:1 до примерно 1,6:1, от примерно 0,5:1 до примерно 1,5:1, от примерно 0,6:1 до примерно 1,4:1, от примерно 0,7:1 до примерно 1,3:1, от примерно 0,8:1 до примерно 1,2:1 или от примерно 0,9:1 до примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,7:1. В некоторых вариантах реализации

отношение составляет примерно 0,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму V соединения и адипиновой кислоты, при этом молярное отношение соединения к адипиновой кислоте находится в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму V соединения и адипиновой кислоты, при этом молярное отношение соединения к адипиновой кислоте составляет от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму V соединения и адипиновой кислоты, при этом молярное отношение соединения к адипиновой кислоте составляет примерно 1:1.

[00421] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединения формулы I и гентизиновой кислоты имеет молярное отношение соединения к гентизиновой кислоте в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 3,9:1, от примерно 0,2:1 до примерно 3,8:1, от примерно 0,3:1 до примерно 3,7:1, от примерно 0,4:1 до примерно 3,6:1, от примерно 0,5:1 до примерно 3,5:1, от примерно 0,6:1 до примерно 3,4:1, от примерно 0,7:1 до примерно 3,3:1, от примерно 0,8:1 до примерно 3,2:1, от примерно 0,9:1 до примерно 3,1:1, от примерно 1:1 до примерно 3:1, от примерно 1,1:1 до примерно 2,9:1, от примерно 1,2:1 до примерно 2,8:1, от примерно 1,3:1 до примерно 2,7:1, от примерно 1,4:1 до примерно 2,6:1, от примерно 1,5:1 до примерно 2,5:1, от примерно 1,6:1 до примерно 2,4:1, от примерно 1,7:1 до примерно 1,3:1, от примерно 1,8:1 до примерно 2,2:1 или от примерно 1,9:1 до примерно 2,1:1. В некоторых вариантах

кристаллическую форму VI соединения и гентизиновой кислоты, при этом молярное отношение соединения к гентизиновой кислоте находится в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму VI соединения и гентизиновой кислоты, при этом молярное отношение соединения к гентизиновой кислоте составляет от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму VI соединения и гентизиновой кислоты, при этом молярное отношение соединения к гентизиновой кислоте составляет примерно 2:1.

[00422] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой фумаровую кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединения формулы I и фумаровой кислоты имеет молярное отношение соединения к фумаровой кислоте в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 3,9:1, от примерно 0,2:1 до примерно 3,8:1, от примерно 0,3:1 до примерно 3,7:1, от примерно 0,4:1 до примерно 3,6:1, от примерно 0,5:1 до примерно 3,5:1, от примерно 0,6:1 до примерно 3,4:1, от примерно 0,7:1 до примерно 3,3:1, от примерно 0,8:1 до примерно 3,2:1, от примерно 0,9:1 до примерно 3,1:1, от примерно 1:1 до примерно 3:1, от примерно 1,1:1 до примерно 2,9:1, от примерно 1,2:1 до примерно 2,8:1, от примерно 1,3:1 до примерно 2,7:1, от примерно 1,4:1 до примерно 2,6:1, от примерно 1,5:1 до примерно 2,5:1, от примерно 1,6:1 до примерно 2,4:1, от примерно 1,7:1 до примерно 1,3:1, от примерно 1,8:1 до примерно 2,2:1 или от примерно 1,9:1 до примерно 2,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,4:1. В некоторых вариантах

реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 1,9:1, от примерно 0,2:1 до примерно 1,8:1, от примерно 0,3:1 до примерно 1,7:1, от примерно 0,4:1 до примерно 1,6:1, от примерно 0,5:1 до примерно 1,5:1, от примерно 0,6:1 до примерно 1,4:1, от примерно 0,7:1 до примерно 1,3:1, от примерно 0,8:1 до примерно 1,2:1 или от примерно 0,9:1 до примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму VIII соединения и фумаровой кислоты, при этом молярное отношение соединения к фумаровой кислоте находится в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму VIII соединения и фумаровой кислоты, при этом молярное отношение соединения к фумаровой кислоте составляет от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму VIII соединения и фумаровой кислоты, при этом молярное отношение соединения к фумаровой кислоте составляет примерно 1:1.

[00424] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой *D*-(-)-винную кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединения

0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму IX соединения и *D*-(-)-винной кислоты, при этом молярное отношение соединения к *D*-(-)-винной кислоте составляет примерно 1:1.

[00425] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой хлороводородную кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму X соединения и хлороводородной кислоты.

[00426] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма соединения формулы I и салициловой кислоты имеет молярное отношение соединения к салициловой кислоте в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 3,9:1, от примерно 0,2:1 до примерно 3,8:1, от примерно 0,3:1 до примерно 3,7:1, от примерно 0,4:1 до примерно 3,6:1, от примерно 0,5:1 до примерно 3,5:1, от примерно 0,6:1 до примерно 3,4:1, от примерно 0,7:1 до примерно 3,3:1, от примерно 0,8:1 до примерно 3,2:1, от примерно 0,9:1 до примерно 3,1:1, от примерно 1:1 до примерно 3:1, от примерно 1,1:1 до примерно 2,9:1, от примерно 1,2:1 до примерно 2,8:1, от примерно 1,3:1 до примерно 2,7:1, от примерно 1,4:1 до примерно 2,6:1, от примерно 1,5:1 до примерно 2,5:1, от примерно 1,6:1 до примерно 2,4:1, от примерно 1,7:1 до примерно 1,3:1, от примерно 1,8:1 до примерно 2,2:1 или от примерно 1,9:1 до примерно 2,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение

реализации отношение составляет от примерно 0,1:1 до примерно 1,9:1, от примерно 0,2:1 до примерно 1,8:1, от примерно 0,3:1 до примерно 1,7:1, от примерно 0,4:1 до примерно 1,6:1, от примерно 0,5:1 до примерно 1,5:1, от примерно 0,6:1 до примерно 1,4:1, от примерно 0,7:1 до примерно 1,3:1, от примерно 0,8:1 до примерно 1,2:1 или от примерно 0,9:1 до примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 0,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,1:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,2:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,3:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,4:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,5:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,6:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,7:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,8:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 1,9:1. В некоторых вариантах реализации отношение составляет примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму XII соединения и щавелевой кислоты, при этом молярное отношение соединения к щавелевой кислоте находится в любом диапазоне от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму XII соединения и щавелевой кислоты, при этом молярное отношение соединения к щавелевой кислоте составляет от примерно 0,1:1 до примерно 2:1. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму XII соединения и щавелевой кислоты, при этом молярное отношение соединения к щавелевой кислоте составляет примерно 1:1.

[00428] В некоторых вариантах реализации коформер представляет собой 1-гидрокси-2-нафтоиную кислоту. В некоторых вариантах реализации кристаллическая

форма представляет собой кристаллическую форму XIII соединения и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ/СОСТАВЫ

[00429] Варианты реализации, описанные в настоящем документе, могут применяться в фармацевтических композициях и могут быть включены в составы стандартными способами с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. В некоторых вариантах реализации составы могут содержать буфер и/или консервант. Любая кристаллическая форма, такая как описано или предложено в настоящем документе, такая как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, и их физиологически приемлемые соли, ангидраты, гидраты и/или сольваты, может быть включена в состав, выполненный с возможностью введения любым подходящим способом, включая ингаляционный, местный, интраназальный, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, интраперитонеальный, внутривульварный или интратекальный) или ректальный в среде-носителе, содержащей один или более фармацевтически приемлемых носителей, доля которых определяется способом введения и стандартной биологической практикой. Другие способы введения также описаны в настоящем документе и могут применяться.

[00430] В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму соединения формулы I, такого как описано или предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I, форму II, форму III, форму IV, форму V, форму VI, форму VII, форму VIII, форму IX, форму X, форму XI, форму XII или форму XIII, такую как описано и предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I, такую как описано и предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму II, такую как описано и предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму III, такую как описано и предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму VI, такую как описано и предложено в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму V, такую как описано и предложено в настоящем

композиция содержит кристаллическую форму XII. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму XIII.

[00432] В некоторых вариантах реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие эффективные количества любой кристаллической формы, такой как описано или предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, например, совместно с фармацевтически приемлемыми разбавителями, консервантами, веществами, повышающими растворимость, эмульгаторами, адьювантами и/или другими носителями. Указанные композиции известны специалисту в данной области техники, кроме того композиции могут быть получены стандартными способами. Например, можно применять разбавители с разной буферной емкостью, включая, но не ограничиваясь далее указанными, TRIS или другие амины, карбонаты, фосфаты, аминокислоты, например, гидрохлорид глицинамида (в частности, в физиологическом диапазоне pH), N-глицилглицин, фосфат натрия или калия (двухосновный, трехосновный), и т.д. или TRIS-HCl или ацетат), pH и ионной силой; добавки, такие как детергенты и вещества, повышающие растворимость (например, поверхностно-активные вещества, такие как Плуроники, Tween 20, Tween 80 (полисорбат 80), Кремофор, полиолы, такие как полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, и т.д.), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия), консерванты (например, тиомерсал, бензиловый спирт, парабены, и т.д.) и объемобразующие вещества (например, сахара, такие как сахароза, лактоза, маннит, полимеры, такие как поливинилпирролидоны или декстран, и т.д.); и/или можно включать материал в дисперсные препараты полимерных соединений, таких как полимолочная кислота, полигликолевая кислота и т.д., или в липосомы. Также можно применять гиалуроновую кислоту. Указанные композиции можно применять для воздействия на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo* композиции, содержащей любую из кристаллических форм I—XIII или кристаллическую форму VIII, как описано в настоящем документе. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18e изд. (1990, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 18042), стр. 1435-1712, содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки. Если в составы необходимо включать буфер, то буфер может представлять собой, но не ограничивается далее указанными, например, ацетат натрия, карбонат натрия, цитрат, глицилглицин, гистидин, глицин, лизин, аргинин, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия и трис(гидроксиметил)аминометан или их смеси. Каждый буфер можно применять независимо или в комбинации с другим буфером. В некоторых вариантах реализации буфер

представляет собой глицилглицин, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат динатрия, фосфат натрия или их смеси.

[00433] Если в составы необходимо включать фармацевтически приемлемый консервант, то консервант может представлять собой, но не ограничивается далее указанными, фенол, м-крезол, метил-п-гидроксибензоат, пропил-п-гидроксибензоат, 2-феноксизтанол, бутил-п-гидроксибензоат, 2-фенилэтанол, бензиловый спирт, хлорбутанол и тиомерсал или их смеси. В некоторых вариантах реализации консервант представляет собой фенол и/или м-крезол.

[00434] В некоторых вариантах реализации консервант присутствует в концентрации от примерно 0,1 мг/мл до примерно 100 мг/мл, более предпочтительно в концентрации от примерно 0,1 мг/мл до примерно 50 мг/мл, от примерно 0,1 мг/мл до примерно 25 мг/мл. В некоторых вариантах реализации консервант присутствует в концентрации от примерно 0,1 мг/мл до примерно 10 мг/мл.

[00435] Применение консерванта в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства предлагаем обратиться к Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19е издание, 1995.

[00436] В некоторых вариантах реализации состав может дополнительно содержать хелатообразующий агент, при этом хелатообразующий агент может представлять собой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), лимонной кислоты и аспарагиновой кислоты и их смеси.

[00437] В некоторых вариантах реализации хелатообразующий агент присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 10 мг/мл, в частности, в концентрации от 0,1 мг/мл до 5 мг/мл. В некоторых вариантах реализации хелатообразующий агент присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 2 мг/мл. В некоторых вариантах реализации хелатообразующий агент присутствует в концентрации от 2 мг/мл до 5 мг/мл.

[00438] Применение хелатообразующего агента в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства предлагаем обратиться к Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19е издание, 1995.

[00439] В некоторых вариантах реализации состав может дополнительно содержать стабилизатор, выбранный из группы высокомолекулярных полимеров или низкомолекулярных соединений, при этом указанные стабилизаторы включают, но не

ограничиваются далее указанными, полиэтиленгликоль (например, ПЭГ 3350), поливиниловый спирт (PVA), поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлозу, разные соли (например, хлорид натрия), L-глицин, L-гистидин, имидазол, аргинин, лизин, изолейцин, аспарагиновую кислоту, триптофан, треонин и их смеси. В некоторых вариантах реализации стабилизатор представляет собой L-гистидин, имидазол, аргинин или любую их комбинацию.

[00440] В некоторых вариантах реализации высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 100 мг/мл, в концентрации от 0,1 мг/мл до 50 мг/мл. В некоторых вариантах реализации высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 5 мг/мл. В некоторых вариантах реализации высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 5 мг/мл до 10 мг/мл. В некоторых вариантах реализации высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 10 мг/мл до 20 мг/мл. В некоторых вариантах реализации высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 20 мг/мл до 30 мг/мл. В некоторых вариантах реализации высокомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 30 мг/мл до 50 мг/мл.

[00441] В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 100 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 50 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 0,1 мг/мл до 5 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярное полимерное соединение присутствует в концентрации от 5 мг/мл до 10 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 10 мг/мл до 20 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 20 мг/мл до 30 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 30 мг/мл до 50 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 50 мг/мл до 60 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 60 мг/мл до 80 мг/мл. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный полимер присутствует в концентрации от 80 мг/мл до 100 мг/мл.

[00442] Применение стабилизатора в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства предлагаем обратиться к Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19е издание, 1995.

[00443] В некоторых вариантах реализации состав может содержать поверхностно-активное вещество, при этом поверхностно-активное вещество может представлять собой детергент, этоксилированное касторовое масло, полигликолизированные глицериды, ацетилированные моноглицериды, сложные эфиры сорбитана и жирной кислоты, полуксамеры, такие как 188 и 407, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты, производные полиоксиэтилена, такие как алкилированные и алкоксилированные производные (Tween, например, Tween-20 или Tween-80), моноглицериды или их этоксилированные производные, диглицериды или их полиоксиэтиленовые производные, глицерин, холевую кислоту или ее производные, лецитины, спирты и фосфолипиды, глицерофосфолипиды (лецитины, кефалины, фосфатидилсерин), глицерогликолипиды (галактопиранозид), сфингофосфолипиды (сфингомиелин) и сфингогликолипиды (церамиды, ганглиозиды), DSS (докузат натрия, докузат кальция, докузат калия, SDS (додецилсульфат натрия или лаурилсульфат натрия), дипальмитоилфосфатидную кислоту, каприлат натрия, желчные кислоты и их соли и конъюгаты с глицином или таурином, урсодезоксихолевую кислоту, холат натрия, дезоксихолат натрия, таурохолат натрия, гликохолат натрия, N-гексадецил-N,N-диметил-3-аммоний-1-пропансульфат, анионные (алкиларилсульфонаты) моновалентные поверхностно-активные вещества, пальмитоиллизофосфатидил-L-серин, лизофосфолипиды (например, 1-ацил-sn-глицеро-3-фосфатные сложные эфиры этаноламина, холина, серина или треонина), алкильные, алкоксильные (сложный алкильный эфир), алкокси- (простой алкильный эфир) производные лизофосфатидил- и фосфатидилхолинов, например, лауроильные и миристоильные производные лизофосфатидилхолина, дипальмитоилфосфатидилхолин и модификации полярной «головы», то есть холинов, этаноламинов, фосфатидной кислоты, серинов, треонинов, глицерина, инозитола, и положительно заряженный DODAC, DOTMA, DCP, BISHOP, лизофосфатидилсерин и лизофосфатидилтреонин, цвиттер-ионные поверхностно-активные вещества (например, N-алкил-N,N-диметиламмоний-1-пропансульфонаты, 3-холамидо-1-пропилдиметиламмоний-1-пропансульфонат, додецилфосфохолин, миристоиллизофосфатидилхолин, лизолецитин куриного яйца), катионные поверхностно-активные вещества (основания на основе четвертичного аммония) (например, бромид цетилтриметиламмония, хлорид цетилпиридиния), неионогенные поверхностно-активные вещества, блок-сополимеры

полиэтиленоксида/полипропиленоксида (Плюроники/Тетроники, Triton X-100, додецил- β -D-глюкопиранозид) или полимерные поверхностно-активные вещества (Tween-40, Tween-80, Brij-35), производные фузидовой кислоты (например, тауродигидрофузидат натрия и т.д.), длинноцепочечные C6-C12 жирные кислоты и их соли (например, олеиновая кислота и каприловая кислота), ацилкарнитины и производные, N α -ацилированные производные лизина, аргинина или гистидина, или ацилированные производные боковой цепи лизина или аргинина, N α -ацилированные производные дипептида, содержащие любую комбинацию лизина, аргинина или гистидина и нейтральной или кислой аминокислоты, N α -ацилированное производное трипептида, содержащего любую комбинацию нейтральной аминокислоты и двух заряженных аминокислот, производные имидазолина, или любую их смесь.

[00444] Применение поверхностно-активного вещества в фармацевтических композициях хорошо известно специалисту в данной области техники. Для удобства предлагаем обратиться к Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19e издание, 1995.

[00445] Составы также могут содержать фармацевтически приемлемый подсластитель. В некоторых вариантах реализации подсластитель содержит по меньшей мере один интенсивный подсластитель, включая, но не ограничиваясь далее указанными, сахарин, сахарин натрия или кальция, аспартам, ацесульфам калия, цикламат натрия, алитам, дигидрохалконовый подсластитель, монеллин, стевиозид или сукралозу (4,1',6'-трихлор-4,1',6'-тридезоксигалактосахароза), предпочтительно сахарин, сахарин натрия или кальция, и необязательно объемобразующий подсластитель, такой как сорбит, маннит, фруктоза, сахароза, мальтоза, изомальт, глюкоза, гидрогенизированный глюкозный сироп, ксилит, карамель или мед.

[00446] Интенсивные подсластители эффективным образом применяют в низких концентрациях. Например, в случае сахарина натрия концентрация может составлять от 0,04% до 0,1% (масс./об.) в пересчете на общий объем конечного состава или от примерно 0,06% в составах с низкой дозировкой до примерно 0,08% в составах с высокой дозировкой. Объемобразующий подсластитель можно эффективно применять в более высоких количествах в диапазоне от примерно 10% до примерно 35% или от примерно 10% до 15% (масс./об.).

[00447] Составы могут быть получены традиционными способами, например, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985, или в Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, 19e издание, 1995, при этом указанные традиционные способы фармацевтической промышленности включают растворение и смешение ингредиентов в соответствующих случаях с получением целевого конечного продукта.

[00448] Введение соединения или составов, описанных в настоящем документе, можно осуществлять любым способом, известным в данной области техники. Например, введение может представлять собой чрескожное, парентеральное, внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутримышечное, внутрочерепное, интраорбитальное, офтальмологическое, внутрижелудочковое, внутрикапсулярное, интраспинальное, интрацистернальное, интраперитонеальное, интрацеребровентрикулярное, интратекальное, интраназальное введение, введение при помощи аэрозоля, с использованием суппозитория, путем ингаляции или пероральное введение. В некоторых вариантах реализации соединение или состав вводят внутривенно или путем инъекции.

[00449] Для перорального введения любая из кристаллических форм I—XIII или ее терапевтически приемлемая соль могут быть включены в состав стандартных лекарственных форм, таких как желатиновые капсулы, капсуловидные таблетки, гранулы, леденцы, недозированные порошки, капсулы или таблетки. Таблетки или капсулы могут быть получены традиционными средствами с использованием фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, включая связывающие агенты, например, прежелатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлозу; наполнители, например, лактозу, микрокристаллическую целлюлозу или гидрофосфат кальция; смазывающие вещества, например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния; разрыхлители, например, картофельный крахмал или натрия крахмала гликолят; или смачивающие агенты, например, лаурилсульфат натрия. На таблетки может быть нанесено покрытие способами, хорошо известными в данной области техники.

[00450] Жидкие препараты для перорального введения могут принимать форму, например, растворов, сиропов или суспензий, или же они могут быть обеспечены в виде сухого продукта для перерастворения в воде или других подходящих средах-носителях перед применением. Указанные жидкие препараты могут быть получены традиционными средствами с использованием фармацевтически приемлемых добавок, например, суспендирующих агентов, например, сиропа на основе сорбита, производных целлюлозы или гидрогенизированных пищевых жиров; эмульгирующих агентов, например, лецитина или аравийской камеди; неводных сред-носителей, например, миндального масла,

маслянистых сложных эфиров, этилового спирта или фракционированных растительных масел; и консервантов, например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоатов или сорбиновой кислоты. Препараты также могут содержать буферные соли, вкусоароматические добавки, красители и/или подсластители в соответствующих случаях. При необходимости, препараты для перорального введения могут быть включены в подходящие составы для обеспечения контролируемого высвобождения активного соединения.

[00451] Для местного введения любая из кристаллических форм, предложенных или описанных в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может быть включена в состав в фармацевтически приемлемой среде-носителе, содержащей от 0,1 до 10 процентов, предпочтительно от 0,5 до 5 процентов активного(-ых) соединения(-ий). Указанные составы могут иметь форму крема, лосьона, подъязычной таблетки, аэрозолей и/или эмульсий и могут быть включены в чрескожный или трансбуккальный пластырь матричного или резервуарного типа, который традиционно используется в данной области техники для указанной задачи.

[00452] В случае парентерального введения любая кристаллическая форма, такая как описано или предложено в настоящем документе, такая как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может быть введена путем внутривенной, подкожной или внутримышечной инъекции в составе композиций с фармацевтически приемлемыми средами-носителями или носителями. Кристаллическая форма, такая как описано и предложено в настоящем документе, может быть включена в состав для парентерального введения путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекции могут быть обеспечены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в многодозовых контейнерах с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в маслянистых или водных средах-носителях и могут содержать вспомогательные агенты для приготовления составов, например, суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Кроме того, соединение можно осаждать и хранить в ампуле или другом контейнере, а затем растворять в растворе перед введением субъекту.

[00453] Для введения путем инъекции соединение можно применять в растворе и, например, в стерильной водной среде-носителе, которая также может содержать другие растворенные вещества, такие как буферы или консерванты, а кроме того достаточные количества фармацевтически приемлемых солей или глюкозы для придания раствору изотоничности. В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции могут

быть включены в состав совместно с фармацевтически приемлемым носителем с получением стерильных растворов или суспензий для инъекционного введения. В частности, инъекционные препараты могут быть получены в традиционных формах в виде либо жидких растворов или суспензий, либо твердых форм, подходящих для получения раствора или суспензий в жидкости перед инъекцией, либо в виде эмульсий. Подходящими вспомогательными веществами являются, например, вода, солевой раствор, декстроза, маннит, лактоза, лецитин, альбумин, глутамат натрия, гидрохлорид цистеина и т.д. Кроме того, при необходимости инъекционные фармацевтические композиции могут содержать незначительные количества нетоксичных добавочных веществ, таких как смачивающие агенты, рН-буферные агенты и т.д. При необходимости можно применять препараты, улучшающие всасывание (например, липосомы). Подходящие фармацевтические носители описаны в «Remington's Pharmaceutical Sciences» под ред. E. W. Martin.

[00454] Для введения путем ингаляции соединение может быть эффективно доставлено в виде аэрозольной распыляемой формы из упаковок под давлением или небулайзера с использованием подходящего вытеснителя, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением единичная дозировка может быть задана путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Могут быть получены капсулы и картриджи, например, на основе желатина, для применения в ингаляторе или инсуффляторе, содержащие порошковую смесь соединения и подходящей порошковой основы, например, лактозы или крахмала. Для интраназального введения соединение можно применять, например, в виде жидкого распыляемого состава, в виде порошка или в виде капель.

[00455] Соединение также может быть включено в состав ректальных композиций, например, суппозиториях или удерживающих клизм, например, содержащих традиционные основы суппозиториях, например, масло какао или другие глицериды.

[00456] Кроме того, соединение может быть включено в состав препарата в виде депо. Указанные составы длительного действия могут быть введены путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединение может быть включено в состав совместно с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

[00457] Композиции при необходимости могут быть обеспечены в упаковке или дозирующем устройстве, которые могут содержать одну или более стандартных лекарственных форм, содержащих активный ингредиент. Упаковка, например, может содержать металлическую или пластиковую фольгу, например, блистерную упаковку. Упаковка также может содержать отдельные флаконы или другие контейнеры. Упаковка или дозирующее устройство могут быть дополнительно обеспечены инструкциями по введению.

ДОЗИРОВКИ

[00458] Любая кристаллическая форма, такая как описано или предложено в настоящем документе, такая как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, может быть введена пациенту в терапевтически эффективных дозах для предотвращения, лечения или сдерживания заболеваний и нарушений, опосредованных, полностью или отчасти, взаимодействием GPCR-лиганд, описанным в настоящем документе. Фармацевтические композиции, содержащие любую кристаллическую форму, такую как описано или предложено в настоящем документе, такую как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, могут быть введены пациенту в количестве, достаточном для обеспечения эффективного защитного или терапевтического ответа у пациента. Доза может определяться эффективностью конкретного применяемого соединения и состоянием субъекта, а также массой тела или площадью поверхности участка, подлежащего лечению. Размер дозы также может определяться наличием, природой и степенью любых нежелательных эффектов, которые сопровождают введение конкретного соединения или вектора конкретному субъекту.

[00459] Количество и частота введения соединения, содержащего любую кристаллическую форму, такую как описано или предложено в настоящем документе, такую как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, полученного согласно способу, описанному в настоящем документе, и/или его фармацевтически приемлемые соли, могут регулироваться в соответствии с мнением лечащего врача с учетом таких факторов, как возраст, состояние и размер пациента, а также тяжесть симптомов, которые лечат. Врач или ветеринар обычной квалификации сможет легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния. В целом, предполагается, что эффективное количество может составлять от 0,001 мг/кг до 10 мг/кг массы тела и, в частности, от 0,01 мг/кг до 1 мг/кг массы тела. Более конкретно, предполагается, что

эффективное количество можно вводить внутривенно путем непрерывной инфузии в дозе от 0,01 микрограмма/кг массы тела/мин до 100 микрограммов/кг массы тела/мин в течение периода от 12 часов до 14 дней. Может быть целесообразным введение требуемой дозы в виде двух, трех, четырех или более поддоз с соответствующими интервалами в течение дня. Поддозы могут быть получены в виде стандартных лекарственных форм, например, содержащих от 0,01 до 500 мг и, в частности, от 0,1 мг до 200 мг активного ингредиента на одну стандартную лекарственную форму.

[00460] В некоторых вариантах реализации фармацевтический препарат присутствует в стандартной лекарственной форме. В указанной форме препарат разделен на единичные дозы подходящего размера, содержащие надлежащие количества активного компонента, например, эффективное количество для достижения желаемой цели. Количество активного соединения в стандартной дозе препарата можно варьировать или регулировать от примерно 0,01 мг до примерно 1000 мг, от примерно 0,01 мг до примерно 750 мг, от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг или от примерно 0,01 мг до примерно 250 мг в соответствии с конкретным применением. Фактическая применяемая дозировка может варьироваться в зависимости от требований пациента и тяжести состояния, которое лечат. Определение надлежащего режима введения для конкретной ситуации находится в пределах компетенции специалиста в данной области техники. Для удобства общая дозировка может быть разделена и введена по частям в течение дня, если это необходимо.

МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

[00461] В некоторых вариантах реализации способ включает введение субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом, количества, такого как терапевтически эффективное количество, кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, или их фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Терапевтически эффективное количество кристаллической формы может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, которого(-ое) лечат, например, массы тела и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.д., и может быть легко определено специалистами обычной квалификации в данной области. Термин также относится к дозе, которая может индуцировать конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или понижающую регуляцию активности белка-мишени. Конкретная доза может варьироваться в зависимости от конкретной выбранной кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, режима введения,

который необходимо соблюдать, возможного введения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую ее вводят, и физической системы доставки, в которой ее переносят.

[00462] В настоящем документе термин «IC50» относится к концентрации полумаксимального ингибирования для ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Указанный количественный параметр указывает на количество конкретного ингибитора, требуемое для ингибирования данного биологического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину. Другими словами, он представляет собой полумаксимальную (50%) ингибирующую концентрацию (IC) вещества (50% IC или IC50). EC50 относится к концентрации в плазме, необходимой для получения >50% от максимального эффекта *in vivo*.

[00463] В некоторых вариантах реализации в предложенных способах применяют ингибитор CDK со значением IC50, которое примерно равно заданному значению, установленному в исследовании *in vitro*, или меньше его. В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK ингибирует CDK при значении IC50 примерно 1 нМ или менее, 2 нМ или менее, 5 нМ или менее, 7 нМ или менее, 10 нМ или менее, 20 нМ или менее, 30 нМ или менее, 40 нМ или менее, 50 нМ или менее, 60 нМ или менее, 70 нМ или менее, 80 нМ или менее, 90 нМ или менее, 100 нМ или менее, 120 нМ или менее, 140 нМ или менее, 150 нМ или менее, 160 нМ или менее, 170 нМ или менее, 180 нМ или менее, 190 нМ или менее, 200 нМ или менее, 225 нМ или менее, 250 нМ или менее, 275 нМ или менее, 300 нМ или менее, 325 нМ или менее, 350 нМ или менее, 375 нМ или менее, 400 нМ или менее, 425 нМ или менее, 450 нМ или менее, 475 нМ или менее, 500 нМ или менее, 550 нМ или менее, 600 нМ или менее, 650 нМ или менее, 700 нМ или менее, 750 нМ или менее, 800 нМ или менее, 850 нМ или менее, 900 нМ или менее, 950 нМ или менее, 1 мкМ или менее, 1,1 мкМ или менее, 1,2 мкМ или менее, 1,3 мкМ или менее, 1,4 мкМ или менее, 1,5 мкМ или менее, 1,6 мкМ или менее, 1,7 мкМ или менее, 1,8 мкМ или менее, 1,9 мкМ или менее, 2 мкМ или менее, 5 мкМ или менее, 10 мкМ или менее, 15 мкМ или менее, 20 мкМ или менее, 25 мкМ или менее, 30 мкМ или менее, 40 мкМ или менее, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ или менее (или в диапазоне, ограниченном и включающем любые два приведенных выше числовых значения). В некоторых вариантах реализации фермент CDK представляет собой CDK9.

[00464] В некоторых вариантах реализации предложенный способ ингибирования фермента CDK включает приведение фермента CDK в контакт с эффективным количеством кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации фермент CDK представляет собой CDK9.

[00465] В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK селективно ингибирует CDK при значении IC₅₀, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или в диапазоне, ограниченном и включающем любые два приведенных выше числовых значения) его значения IC₅₀ в отношении одного, двух или трех других CDK. В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK9.

[00466] В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK селективно ингибирует CDK при значении IC₅₀, которое составляет менее чем примерно 1 нМ, 2 нМ, 5 нМ, 7 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 150 нМ, 160 нМ, 170 нМ, 180 нМ, 190 нМ, 200 нМ, 225 нМ, 250 нМ, 275 нМ, 300 нМ, 325 нМ, 350 нМ, 375 нМ, 400 нМ, 425 нМ, 450 нМ, 475 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, или 500 мкМ (или находится в диапазоне, ограниченном и включающем любые два приведенных выше числовых значения), и указанное значение IC₅₀ по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100, или в 1000 раз меньше (или находится в диапазоне, ограниченном и включающем любые два приведенных выше числовых значения) его значения IC₅₀ в отношении одного, двух или трех других CDK. В некоторых вариантах реализации ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK9.

[00467] В некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящем документе, применяют для ингибирования фермента CDK у субъекта, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

[00468] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, такие как описано в настоящем документе, применяемые для ингибирования фермента CDK у субъекта, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, таких как предложено в настоящем документе.

[00469] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм I—XIII соединения формулы I, таких как предложено в настоящем документе, для получения состава, ингибирующего фермент CDK у субъекта, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

[00470] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе, для ингибирования фермента CDK у субъекта, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации фермент CDK представляет собой CDK9.

[00471] Предложенные способы подходят для лечения болезненного состояния или нарушения, связанного с CDK. Любое болезненное состояние или нарушение, которое напрямую или косвенно вызвано нарушенной активностью или уровнем экспрессии CDK, может представлять собой предполагаемое болезненное состояние или нарушение. В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения болезненного состояния или нарушения, связанного с CDK, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, или ее фармацевтически приемлемой соли, такой как описано в настоящем документе.

[00472] Описаны разные болезненные состояния или нарушения, связанные с CDK. CDK задействованы, например, при аутоиммунных заболеваниях, нейродегенерации (такой как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия), воспалительных заболеваниях, вирусных инфекциях и раке, таком как, например, рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря,

рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфома, миелома, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

[00473] Неограничивающие примеры указанных состояний включают, но не ограничиваются далее указанными, акантому, ацинозноклеточную карциному, акустическую неврому, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созреванием, острый миелоидный дендритноклеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адамантиному, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз у взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, раковые заболевания, связанные со СПИД, лимфому, связанную со СПИД, альвеолярную мягкотканную саркому, амелобластную фиброму, рак анального канала, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базалоидную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, протоковую карциному Беллини, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль кости, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, бронхиальную опухоль, бронхиолоальвеолярную карциному, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак неизвестной первичной локализации, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, карциному пениса, карциному неизвестной первичной локализации, карциносаркому, болезнь Кастремана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, астроцитому головного мозга, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому хориоидального сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, светлоклеточную опухоль, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, выбухающую дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, дисэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, рак эндометрия,

рак эндометрия матки, эндометриоидную опухоль, Т-клеточную лимфому, связанную с энтеропатией, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, рак пищевода, эстезионеробластому, семейство опухолей Юинга, семейство сарком Юинга, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенно-клеточную опухоль, экстрагонадальную герминогенно-клеточную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамамиллярную болезнь Педжета, рак фаллопиевых труб, утробный плод в плоде, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, ганглиogliому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, герминогенно-клеточную опухоль, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластическую опухоль, гигантоклеточную опухоль кости, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз головного мозга, гломическую опухоль, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как β -талассемия и серповидноклеточная анемия (СКА), гемангиобластому, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гематологическое злокачественное образование, печеночно-клеточную карциному, печеночно-селезеночную Т-клеточную лимфому, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, глиому гипоталамуса, воспалительный рак молочной железы, внутриглазную меланому, карциному из островковых клеток, опухоль из островковых клеток, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, злокачественную лентиго-меланому, лейкоз, рак губ и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфоидный лейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную тритон-опухоль, лимфому MALT, мантийноклеточную лимфому, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, медиастинальную герминогенно-клеточную опухоль, медиастинальную опухоль, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи с неизвестной первичной локализацией, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мюллеровскую опухоль, моноцитарный лейкоз, рак ротовой полости, муцинозную опухоль, синдром

множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибовидный микоз, миелодиспластическую болезнь, миелодиспластические синдромы, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак полости носа, рак носоглотки, карциному носоглотки, новообразование, невриному, нейробластому, нейрофибромому, невромому, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, онкологическое заболевание глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичника, эпителиальный рак яичника, герминогенно-клеточную опухоль яичника, опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности, болезнь Педжета молочной железы, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак паращитовидной железы, рак полового члена, опухоль из периваскулярных эпителиоидных клеток, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозную опухоль шишковидной железы с промежуточной дифференцировкой, пинеобластому, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, новообразование из клеток плазмы, плевропульмональную бластому, полиэмбрионому, Т-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичный печеночноклеточный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечноклеточную карциному, карциному дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнной железы, саркому, шванноматоз, карциному сальной железы, вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового тяжа яичника, синдром Сезари, перстневидноклеточную карциному, рак кожи, мелкокруглоклеточную опухоль с окрашиванием в синий цвет, мелкоклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточная лимфома, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, соматостатиному, рак трубочистов, опухоль спинного мозга, опухоль позвоночника, лимфома маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, рак желудка, поверхностно-распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, стромальную опухоль покровного эпителия, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальную стадию лимфатического рака, рак яичка, текому, рак горла, карциному вилочковой железы,

тимому, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную карциному, рак мочевого протока, рак мочеиспускательного канала, новообразование в мочеполовой системе, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера-Моррисона, бородавчатую карциному, глиому зрительных путей, рак наружных женских половых органов, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вартина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

[00474] В некоторых вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронических воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительное заболевание кишечника, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной макулярной дегенерации, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и рака яичника, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и эпидермоидного рака.

[00475] В других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичника, рака матки или рака шейки матки. В некоторых вариантах реализации указанный способ включает введение субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом, кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли, такой как описано в настоящем документе.

[00476] В других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные заболевания, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ) хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), миелодиспластический синдром (МДС) или эпидермоидный рак.

[00477] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для применения для лечения

заболевания или нарушения, связанного с нарушенной активностью CDK у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения I, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

[00478] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, такие как описано в настоящем документе, для применения для лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной активностью CDK у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе.

[00479] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для получения состава для лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной активностью CDK у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения I, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

[00480] В некоторых вариантах реализации предложено применение фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе, для лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной активностью CDK у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации заболевание или нарушение, связанное с нарушенной активностью CDK, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

[00481] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для применения для лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения I, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

[00482] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, такие как описано в настоящем документе, для применения для лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе.

[00483] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для получения состава для лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения I, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

[00484] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе, для лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

[00485] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или

субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации способы включают приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации способы включают приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, при этом способы включают приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль характеризуется высоким уровнем амплификации и повышенной экспрессией MYC. В некоторых вариантах реализации раковая клетка или опухоль охарактеризована как злокачественная. В некоторых вариантах реализации раковая клетка или опухоль охарактеризована как гематологическая раковая клетка или опухоль. В некоторых вариантах реализации гематологический рак представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), неходжкинскую лимфому, саркому, рак предстательной железы, аденоиднокистозную карциному (АКК) или немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых вариантах реализации опухолевая клетка происходит из солидной опухоли. В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой карциному поджелудочной железы, карциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, НМРЛ или саркому. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают приведение опухолевой клетки в контакт с дополнительным терапевтическим агентом, таким как средство нацеленной терапии. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии является таким, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии представляет собой ингибитор BCL2. В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL2 представляет

собой венетоклакс. В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает полный ответ, такой как полная регрессия опухоли.

[00486] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для применения для индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00487] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00488] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для получения состава для индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00489] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, такие как описано в настоящем документе, для применения для индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

[00490] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе, для индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта,

нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

[00491] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе, для получения состава для индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

[00492] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации фосфорилирование ингибируется по меньшей мере или примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль характеризуется высоким уровнем амплификации и повышенной экспрессией MYC. В некоторых вариантах реализации раковая клетка является злокачественной. В некоторых вариантах реализации раковая клетка представляет собой гематологическую раковую клетку. В некоторых вариантах реализации гематологический рак представляет собой В-клеточный острый

лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), неходжкинскую лимфому, саркому, рак предстательной железы, аденоидно-кистозную карциному (АКК) или немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых вариантах реализации опухолевая клетка происходит из солидной опухоли. В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой карциному поджелудочной железы, карциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, НМРЛ или саркому. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают приведение опухолевой клетки в контакт со средством нацеленной терапии. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии является таким, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии представляет собой ингибитор BCL2. В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс. В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает полную регрессию опухоли.

[00493] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для применения для ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00494] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00495] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для получения состава для ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или

опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00496] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены фармацевтические композиции для применения для ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00497] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций для ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00498] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций для получения состава для ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00499] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы снижения уровня индуцированного белка

дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль характеризуется высоким уровнем амплификации и повышенной экспрессией MYC. В некоторых вариантах реализации раковая клетка является злокачественной. В некоторых вариантах реализации раковая клетка представляет собой гематологическую раковую клетку. В некоторых вариантах реализации гематологический рак представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), неходжкинскую лимфому, саркому, рак предстательной железы, аденоидно-кистозную карциному (АКК) или немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых вариантах реализации опухолевая клетка происходит из солидной опухоли. В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой карциному поджелудочной железы, карциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, НМРЛ или саркому. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают приведение опухолевой клетки в контакт со средством нацеленной терапии. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии является таким, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии представляет собой ингибитор BCL2. В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс. В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает полную регрессию опухоли.

[00500] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для применения для снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации уровень индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) снижается по меньшей мере или примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[00501] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00502] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для получения состава для снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00503] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены фармацевтические композиции для применения для снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00504] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций для снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00505] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций для получения состава для снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом,

включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00506] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, такой как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль характеризуется высоким уровнем амплификации и повышенной экспрессией MYC. В некоторых вариантах реализации раковая клетка является злокачественной. В некоторых вариантах реализации раковая клетка представляет собой гематологическую раковую клетку. В некоторых вариантах реализации гематологический рак представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), неходжкинскую лимфому, саркому, рак предстательной железы, аденоидно-кистозную карциному (АКК) или немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых вариантах реализации опухолевая клетка происходит из солидной опухоли. В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой карциному поджелудочной железы, карциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, НМРЛ или саркому. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают приведение опухолевой клетки в контакт со средством нацеленной терапии. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии является таким, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии представляет

собой ингибитор BCL2. В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс. В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает полную регрессию опухоли. В некоторых вариантах реализации регрессия опухоли составляет по меньшей мере или примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[00507] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для применения для снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00508] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00509] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для получения состава для снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00510] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены фармацевтические композиции для применения для снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00511] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций для снижения уровня белка MYC в раковой или

опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00512] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций для получения состава для снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00513] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы, такой как предложено в настоящем документе, или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающие приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации рак или опухоль характеризуется высоким уровнем амплификации и повышенной экспрессией MYC. В некоторых вариантах реализации раковая клетка является злокачественной. В некоторых вариантах реализации раковая клетка представляет собой гематологическую раковую клетку. В некоторых вариантах реализации гематологический рак представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), неходжкинскую лимфому, саркому, рак предстательной железы, аденоидно-кистозную карциному (АКК) или немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В некоторых вариантах реализации опухолевая клетка происходит из солидной опухоли. В некоторых вариантах реализации солидная опухоль представляет собой карциному поджелудочной железы,

карциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, НМРЛ или саркому. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают приведение опухолевой клетки в контакт со средством нацеленной терапии. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии является таким, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации средство нацеленной терапии представляет собой ингибитор BCL2. В некоторых вариантах реализации ингибитор BCL2 представляет собой венетоклак. В некоторых вариантах реализации способ обеспечивает полную регрессию опухоли.

[00514] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для применения для ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации пролиферация ингибируется по меньшей мере или примерно на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

[00515] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00516] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения кристаллических форм, таких как предложено в настоящем документе, таких как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, для получения состава для ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы или ее фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00517] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены фармацевтические композиции для применения для ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00518] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций для ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00519] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены применения фармацевтических композиций для получения состава для ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающего приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции.

[00520] Кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I согласно изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с медицинской терапией. Способы медицинской терапии включают, например, хирургическое вмешательство и лучевую терапию (например, гамма-излучение, лучевую терапию нейтронными пучками, лучевую терапию пучками электронов, протонную терапию, брахитерапию, системные радиоактивные изотопы).

[00521] Согласно другим аспектам кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I согласно изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами.

[00522] В других способах кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I согласно изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентами-агонистами ядерных рецепторов.

[00523] В других способах кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I согласно изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентами-антагонистами ядерных рецепторов.

[00524] В других способах кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I согласно изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

СПОСОБЫ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

[00525] Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, можно применять в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединения также можно применять в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургическое вмешательство или лучевая терапия, например, гамма-излучение, лучевая терапия нейтронными пучками, лучевая терапия пучками электронов, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любое из абареликса, алдеслейкина, алемтузумаба, алитретиноина, аллопуринола, полностью транс-ретиноевой кислоты, алтретамина, анастрозола, триоксида мышьяка, аспарагиназы, азациитидина, бендамустина, бевацизумаба, бексаротена, блеомицина, бортезомиба, бусульфана внутривенно, бусульфана перорально, калустерона, капецитабина, карбоплатина, кармустина, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клофарабина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, далтепарина натрия, дазатиниба, даунорубицина, децитабина, денилейкина, денилейкина дифтитокс, дексразоксана, доцетаксела, доксорубицина, дромостанолона пропионата, экулизумаба, эпирубицина, эрлотиниба, эстрамустина, этопозиды фосфата, этопозиды, эксместана, фентанила цитрата, филграстима, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фулвестранта, gefитиниба, гемцитабина, гемтузумаба озогамицина, гозерелина ацетата, гистрелина ацетата, ибритумомаба тиуксетана, идарубицина, ифосфамида, иматиниба мезилата, интерферона альфа 2a, иринотекана, лапатиниба дитозилата, леналидомида, летрозолы, лейковорина, леупролида ацетата, левамизола, ломустина, мехлорэтамидина, мегестрола ацетата, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, метоксалена, митомицина

С, митогана, митоксантрона, нандролона фенпропионата, неларабина, нофетумомаба, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, панобиностата, панитумумаба, пэгаспаргазы, пэгфилграстима, пеметрекседа динатрия, пентостатина, пипобромана, пликамицина, прокарбазина, хинакрина, расбуриказы, ритуксимаба, руксолитиниба, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, сунитиниба малеата, тамоксифена, темозоломида, тенипозиды, тестолактона, талидомида, тиогуанина, тиотепа, топотекана, торемифена, тозитумомаба, трастузумаба, третиноина, урацилового иприта, валрубицина, винбластина, винкристина, винорелбина, вориностата и золедроната.

[00526] В некоторых вариантах реализации кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, можно применять в комбинации с терапевтическим агентом, который нацелен на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромодомена, ингибиторы гистоновой лизин-метилтрансферазы, ингибиторы гистоновой аргинин-метилтрансферазы, ингибиторы гистоновой деметилазы, ингибиторы гистоновой деацетилазы, ингибиторы гистоновой ацетилазы и ингибиторы ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистоновой деацетилазы включают, например, вориностат. Ингибиторы гистоновой аргинин-метилтрансферазы включают ингибиторы протеина аргининметилтрансферазы (PRMT), такой как PRMT5, PRMT1 и PRMT4. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы включают ингибиторы DNMT1 и DNMT3.

[00527] Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, можно применять в комбинации со средствами нацеленной терапии, включая ингибиторы JAK киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы PI3 киназы, включая селективные ингибиторы PI3K-дельта и ингибиторы PI3K широкого спектра, ингибиторы MEK, ингибиторы циклинзависимой киназы, включая ингибиторы CDK4/6 и ингибиторы CDK9, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы членов семейства белков с бромодоменом и экстратерминальным доменом (BET), ингибиторы ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), двойные ингибиторы семейства BCL2 (например, BCL2/BCLxL), ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 или ингибиторы LSD1.

[00528] В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также называемый MK-3475) или PDR001. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, дурвалумаб или BMS-935559. В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

[00529] В некоторых вариантах реализации агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасомы, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасомы представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах реализации кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

[00530] Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний кристаллическую форму, такую как предложено в настоящем документе, такую как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, можно вводить в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

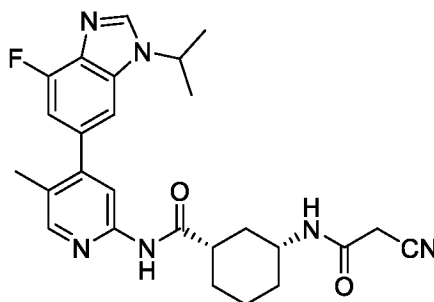
[00531] Для лечения аутоиммунных или воспалительных соединений кристаллическую форму, такую как предложено в настоящем документе, такую как кристаллические формы I—XIII соединения формулы I, можно вводить в комбинации с иммунодепрессантом, таким как флуоцинолона ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Вексол, Alcon) или циклоспорин (Рестасис®).

[00532] В некоторых вариантах реализации кристаллические формы, такие как предложено в настоящем документе, такие как кристаллические формы I—XIII соединения

формулы I, применяют в способах предотвращения (предупреждения) или профилактики заболеваний, нарушений или состояний, приведенных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации кристаллические формы применяют для предотвращения рецидива состояния или заболевания, приведенного в настоящем документе.

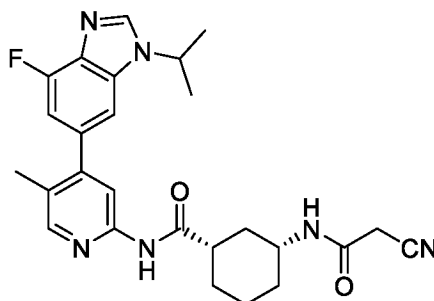
[00533] Изобретение также относится к следующим аспектам:

Аспект 1. Кристаллическая форма соединения, имеющего формулу I.



Формула I

Аспект 2. Кристаллическая форма соединения, имеющего формулу I,



Формула I

при этом указанная кристаллическая форма представляет собой форму I.

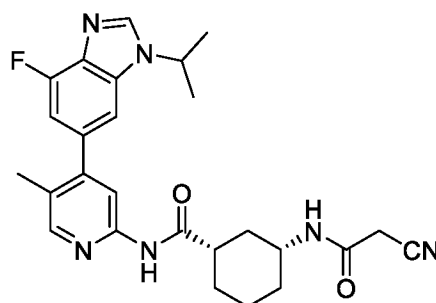
Аспект 3. Кристаллическая форма согласно аспекту 2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при

21,6±0,5 градуса 2θ, примерно при 22,2±0,5 градуса 2θ и примерно при 23,1±0,5 градуса 2θ.

Аспект 4. Кристаллическая форма согласно аспекту 2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 2.

Аспект 5. Кристаллическая форма согласно аспекту 2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d, составляющих примерно 12,3±0,5 ангстрем, примерно 11,0±0,5 ангстрем, примерно 8,7±0,5 ангстрем, примерно 7,8±0,5 ангстрем, примерно 6,8±0,5 ангстрем, примерно 6,2±0,5 ангстрем, примерно 5,8±0,5 ангстрем, примерно 5,3±0,5 ангстрем, примерно 4,9±0,5 ангстрем, примерно 4,3±0,5 ангстрем, примерно 4,1±0,5 ангстрем, примерно 4,0±0,5 ангстрем и примерно 3,8±0,5 ангстрем.

Аспект 6. Кристаллическая форма соединения, имеющего формулу I,



Формула I

при этом указанная кристаллическая форма представляет собой форму II.

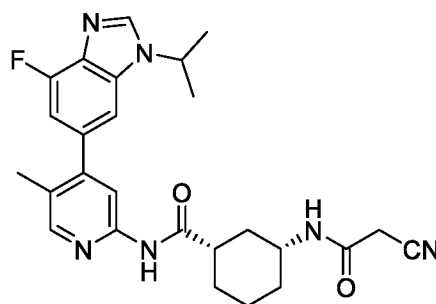
Аспект 7. Кристаллическая форма согласно аспекту 6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при 7,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 8,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 10,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 11,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 13,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 15,4±0,5 градуса 2θ, примерно при 16,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,0±0,5 градуса 2θ, примерно при

18,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 19,2±0,5 градуса 2θ, примерно при 21,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 21,7±0,5 градуса 2θ, примерно при 22,3±0,5 градуса 2θ и примерно при 23,1±0,5 градуса 2θ.

Аспект 8. Кристаллическая форма согласно аспекту 6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 6.

Аспект 9. Кристаллическая форма согласно аспекту 6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d, составляющих примерно 12,1±0,5 ангстрем, примерно 10,9±0,5 ангстрем, примерно 8,6±0,5 ангстрем, примерно 7,7±0,5 ангстрем, примерно 6,8±0,5 ангстрем, примерно 5,7±0,5 ангстрем, примерно 5,5±0,5 ангстрем, примерно 5,2±0,5 ангстрем, примерно 4,8±0,5 ангстрем, примерно 4,6±0,5 ангстрем, примерно 4,2±0,5 ангстрем, примерно 4,1±0,5 ангстрем, примерно 4,0±0,5 ангстрем и примерно 3,8±0,5 ангстрем.

Аспект 10. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

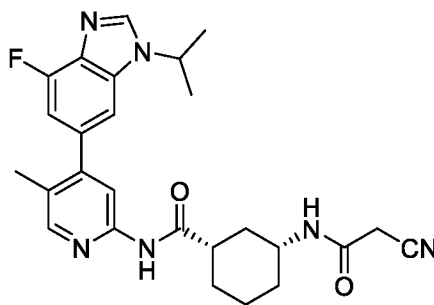
и коформер.

Аспект 11. Кристаллическая форма согласно аспекту 10, отличающаяся тем, что указанный коформер представляет собой кислоту.

Аспект 12. Кристаллическая форма согласно аспекту 11, отличающаяся тем, что указанная кислота представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту.

Аспект 13. Кристаллическая форма согласно аспекту 12, отличающаяся тем, что указанная фармацевтически приемлемая кислота выбрана из янтарной кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаровой кислоты, гентизиновой кислоты, хлороводородной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, салициловой кислоты, щавелевой кислоты и *D*-(-)-винной кислоты.

Аспект 14. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и янтарную кислоту.

Аспект 15. Кристаллическая форма согласно аспекту 14, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к янтарной кислоте составляет примерно 1:1.

Аспект 16. Кристаллическая форма согласно аспекту 15, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму III.

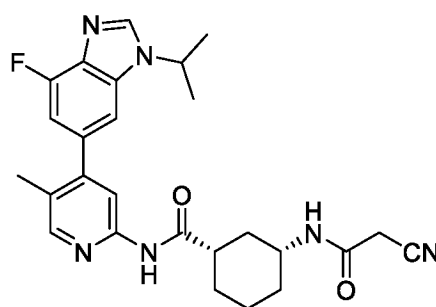
Аспект 17. Кристаллическая форма согласно аспекту 16, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $5,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при

26,4±0,5 градуса 2θ , примерно при 27,6±0,5 градуса 2θ , примерно при 29,0±0,5 градуса 2θ , примерно при 31,6±0,5 градуса 2θ и примерно при 39,5±0,5 градуса 2θ .

Аспект 18. Кристаллическая форма согласно аспекту 16, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 12.

Аспект 19. Кристаллическая форма согласно аспекту 16, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно 15,1±0,5 ангстрем, примерно 10,0±0,5 ангстрем, примерно 8,4±0,5 ангстрем, примерно 7,1±0,5 ангстрем, примерно 6,2±0,5 ангстрем, примерно 5,1±0,5 ангстрем, примерно 4,9±0,5 ангстрем, примерно 4,8±0,5 ангстрем, примерно 4,6±0,5 ангстрем, примерно 4,4±0,5 ангстрем, примерно 4,3±0,5 ангстрем, примерно 4,2±0,5 ангстрем, примерно 4,0±0,5 ангстрем, примерно 3,9±0,5 ангстрем, примерно 3,8±0,5 ангстрем, примерно 3,7±0,5 ангстрем, примерно 3,6±0,5 ангстрем, примерно 3,4±0,5 ангстрем, примерно 3,4±0,5 ангстрем, примерно 3,2±0,5 ангстрем, примерно 3,1±0,5 ангстрем, примерно 2,8±0,5 ангстрем и примерно 2,3±0,5 ангстрем.

Аспект 20. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и глутаровую кислоту.

Аспект 21. Кристаллическая форма согласно аспекту 20, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к глутаровой кислоте составляет примерно 2:1.

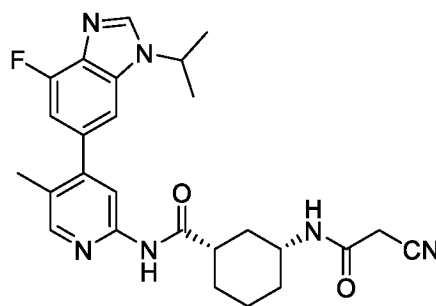
Аспект 22. Кристаллическая форма согласно аспекту 21, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму IV.

Аспект 23. Кристаллическая форма согласно аспекту 22, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $29,2 \pm 0,5$ градуса 2θ .

Аспект 24. Кристаллическая форма согласно аспекту 22, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 18.

Аспект 25. Кристаллическая форма согласно аспекту 22, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $19,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $14,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем.

Аспект 26. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и адипиновую кислоту.

Аспект 27. Кристаллическая форма согласно аспекту 26, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к адипиновой кислоте составляет примерно 1:1.

Аспект 28. Кристаллическая форма согласно аспекту 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму V.

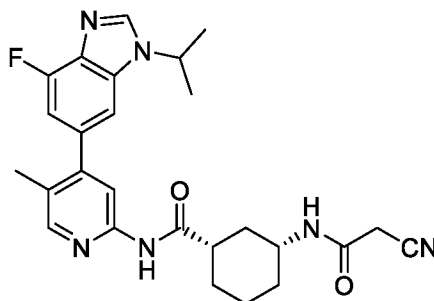
Аспект 29. Кристаллическая форма согласно аспекту 28, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,1 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

Аспект 30. Кристаллическая форма согласно аспекту 28, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 24.

Аспект 31. Кристаллическая форма согласно аспекту 28, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $18,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $11,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем.

ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем.

Аспект 32. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и гентизиновую кислоту.

Аспект 33. Кристаллическая форма согласно аспекту 32, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к гентизиновой кислоте составляет примерно 2:1.

Аспект 34. Кристаллическая форма согласно аспекту 33, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму VI.

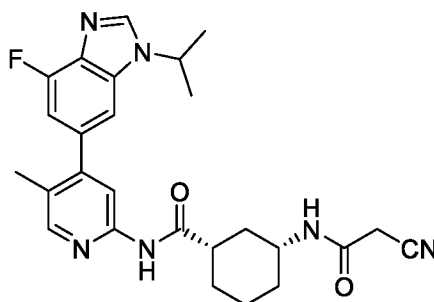
Аспект 35. Кристаллическая форма согласно аспекту 34, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,4 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $30,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

Аспект 36. Кристаллическая форма согласно аспекту 34, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой

рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 36.

Аспект 37. Кристаллическая форма согласно аспекту 34, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,0 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,9 \pm 0,5$ ангстрем.

Аспект 38. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и фумаровую кислоту.

Аспект 39. Кристаллическая форма согласно аспекту 38, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к фумаровой кислоте составляет примерно 2:1.

Аспект 40. Кристаллическая форма согласно аспекту 39, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму VII.

Аспект 41. Кристаллическая форма согласно аспекту 40, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при

10,6±0,5 градуса 2θ, примерно при 11,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 11,8±0,5 градуса 2θ, примерно при 12,6±0,5 градуса 2θ, примерно при 13,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 14,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 16,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 18,7±0,5 градуса 2θ, примерно при 19,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 21,2±0,5 градуса 2θ, примерно при 22,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 24,2±0,5 градуса 2θ, примерно при 24,7±0,5 градуса 2θ, примерно при 26,2±0,5 градуса 2θ и примерно при 27,4±0,5 градуса 2θ.

Аспект 42. Кристаллическая форма согласно аспекту 40, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 30.

Аспект 43. Кристаллическая форма согласно аспекту 40, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d, составляющих примерно 18,9±0,5 ангстрем, примерно 15,2±0,5 ангстрем, примерно 8,4±0,5 ангстрем, примерно 7,8±0,5 ангстрем, примерно 7,5±0,5 ангстрем, примерно 7,0±0,5 ангстрем, примерно 6,8±0,5 ангстрем, примерно 6,3±0,5 ангстрем, примерно 5,5±0,5 ангстрем, примерно 5,2±0,5 ангстрем, примерно 5,1±0,5 ангстрем, примерно 4,8±0,5 ангстрем, примерно 4,6±0,5 ангстрем, примерно 4,2±0,5 ангстрем, примерно 4,0±0,5 ангстрем, примерно 3,7±0,5 ангстрем, примерно 3,6±0,5 ангстрем, примерно 3,4±0,5 ангстрем и примерно 3,2±0,5 ангстрем.

Аспект 44. Кристаллическая форма согласно аспекту 38, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к фумаровой кислоте составляет примерно 1:1.

Аспект 45. Кристаллическая форма согласно аспекту 39, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму VIII.

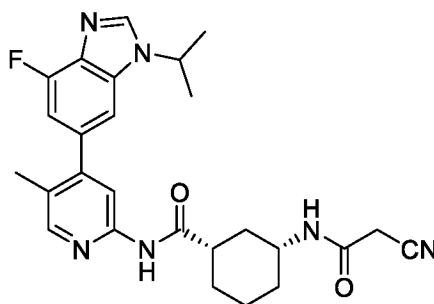
Аспект 46. Кристаллическая форма согласно аспекту 45, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков

примерно при $3,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $7,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $34,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $35,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $36,8 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .

Аспект 47. Кристаллическая форма согласно аспекту 45, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 42.

Аспект 48. Кристаллическая форма согласно аспекту 45, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $22,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $15,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $12,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,4 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем.

Аспект 49. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и *D*-(-)-винную кислоту

Аспект 50. Кристаллическая форма согласно аспекту 49, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к *D*-(-)-винной кислоте составляет примерно 1:1.

Аспект 51. Кристаллическая форма согласно аспекту 50, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму IX.

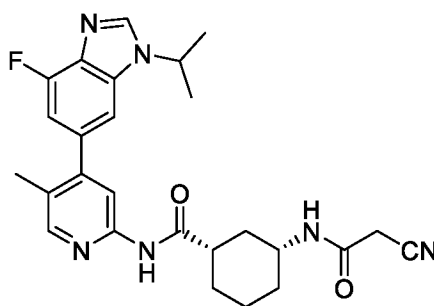
Аспект 52. Кристаллическая форма согласно аспекту 51, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $27,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $33,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $34,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $36,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $38,6 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

Аспект 53. Кристаллическая форма согласно аспекту 51, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 46.

Аспект 54. Кристаллическая форма согласно аспекту 51, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $16,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $12,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем,

примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем.

Аспект 55. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



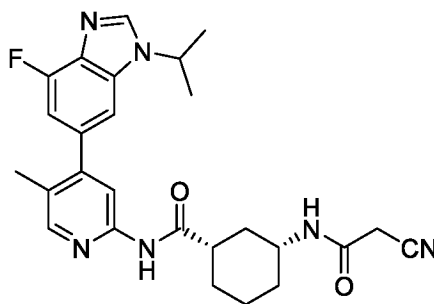
Формула I

и хлороводородную кислоту.

Аспект 56. Кристаллическая форма согласно аспекту 55, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму X.

Аспект 57. Кристаллическая форма согласно аспекту 56, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма X характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 50.

Аспект 58. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

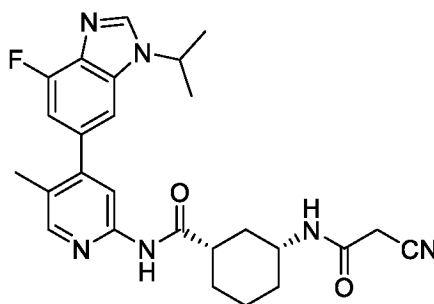
и салициловую кислоту.

Аспект 59. Кристаллическая форма согласно аспекту 58, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к салициловой кислоте составляет примерно 2:1.

Аспект 60. Кристаллическая форма согласно аспекту 59, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму XI.

Аспект 61. Кристаллическая форма согласно аспекту 60, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма XI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 52.

Аспект 62. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

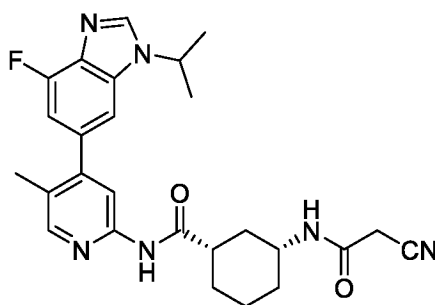
и щавелевую кислоту.

Аспект 63. Кристаллическая форма согласно аспекту 62, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к щавелевой кислоте составляет примерно 1:1.

Аспект 64. Кристаллическая форма согласно аспекту 63, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму XII.

Аспект 65. Кристаллическая форма согласно аспекту 64, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма XII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 54.

Аспект 66. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту.

Аспект 67. Кристаллическая форма согласно аспекту 66, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму XIII.

Аспект 68. Кристаллическая форма согласно аспекту 67, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма XIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 59.

Аспект 69. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму согласно любому из аспектов 1-68.

Аспект 70. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I согласно любому из аспектов 2-5.

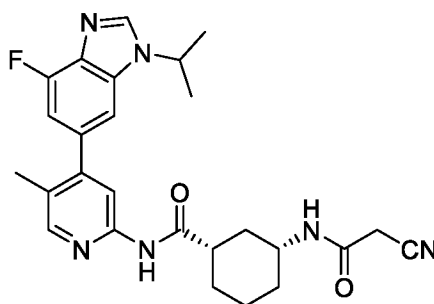
Аспект 71. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму II согласно любому из аспектов 6-9.

Аспект 72. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму III согласно любому из аспектов 16-19.

Аспект 73. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму IV согласно любому из аспектов 22-25.

Аспект 74. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму V согласно любому из аспектов 28-31.

- Аспект 75. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму VI согласно любому из аспектов 34-37.
- Аспект 76. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму VII согласно любому из аспектов 40-43.
- Аспект 77. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму VIII согласно любому из аспектов 45-48.
- Аспект 78. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму IX согласно любому из аспектов 51-54.
- Аспект 79. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму X согласно любому из аспектов 56-57.
- Аспект 80. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму XI согласно любому из аспектов 60-61.
- Аспект 81. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму XII согласно любому из аспектов 64-65.
- Аспект 82. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму XIII согласно любому из аспектов 67-68.
- Аспект 83. Фармацевтическая композиция согласно любому из аспектов 69-82, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
- Аспект 84. Способ получения кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, включающий кристаллизацию соединения формулы I



Формула I

с образованием кристаллической формы и необязательно выделение кристаллической формы.

Аспект 85. Способ согласно аспекту 84, отличающийся тем, что кристаллизация включает растворение соединения формулы I в органическом растворителе и кристаллизацию соединения формулы I с образованием кристаллической формы I или формы II на его основе.

Аспект 86. Способ согласно аспекту 84, отличающийся тем, что кристаллизация включает растворение соединения формулы I совместно с фармацевтически приемлемой кислотой в органическом растворителе и кристаллизацию соединения формулы I с образованием любой из кристаллических форм III-XIII на его основе.

Аспект 87. Способ согласно аспекту 86, отличающийся тем, что указанная фармацевтически приемлемая кислота выбрана из янтарной кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаровой кислоты, гентизиновой кислоты, хлороводородной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, салициловой кислоты, щавелевой кислоты и *D*-(-)-винной кислоты.

Аспект 88. Способ согласно аспекту 84, отличающийся тем, что кристаллизация включает растворение соединения формулы I совместно с янтарной кислотой в органическом растворителе и кристаллизацию соединения формулы I с образованием кристаллической формы III на его основе.

Аспект 89. Способ согласно любому из аспектов 85-88, отличающийся тем, что указанный органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, *n*-бутанола, метилэтилкетона, метанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, 2-пропанола, этанола, изопропилацетата, толуола, циклогексана, дихлорметана, хлороформа, H₂O, нитрометана, *n*-пентана, *n*-гексана, 1-пропанола, метилацетата, этилового эфира, октана и любой их комбинации.

Аспект 90. Способ согласно аспекту 85, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой ацетонитрил.

Аспект 91. Способ согласно аспекту 88, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой этилацетат.

Аспект 92. Способ ингибирования фермента CDK, включающий приведение фермента CDK в контакт с эффективным количеством кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, фармацевтической композиции согласно любому из аспектов 69-83 или кристаллической формы, полученной в соответствии со способом согласно любому из аспектов 84-91.

Аспект 93. Способ согласно аспекту 92, отличающийся тем, что указанный фермент CDK представляет собой CDK9.

Аспект 94. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной активностью CDK, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, фармацевтической композиции согласно любому из аспектов 69-83 или кристаллической формы, полученной в соответствии со способом согласно любому из аспектов 84-91.

Аспект 95. Способ согласно аспекту 94, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с нарушенной активностью CDK, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

Аспект 96. Способ лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, фармацевтической композиции согласно любому из аспектов 69-83 или кристаллической формы, полученной в соответствии со способом согласно любому из аспектов 84-91.

Аспект 97. Способ согласно аспекту 96, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

Аспект 98. Способ индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или

опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, фармацевтической композиции согласно любому из аспектов 69-83 или кристаллической формы, полученной в соответствии со способом согласно любому из аспектов 84-91.

Аспект 99. Способ ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, фармацевтической композиции согласно любому из аспектов 69-83 или кристаллической формы, полученной в соответствии со способом согласно любому из аспектов 84-91.

Аспект 100. Способ снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, фармацевтической композиции согласно любому из аспектов 69-83 или кристаллической формы, полученной в соответствии со способом согласно любому из аспектов 84-91.

Аспект 101. Способ снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, фармацевтической композиции согласно любому из аспектов 69-83 или кристаллической формы, полученной в соответствии со способом согласно любому из аспектов 84-91.

Аспект 102. Способ ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из аспектов 1-68, фармацевтической композиции согласно любому из аспектов 69-83 или кристаллической формы, полученной в соответствии со способом согласно любому из аспектов 84-91.

Аспект 103. Способ согласно любому из аспектов 98-102, отличающийся тем, что при указанном раке или опухоли имеется высокий уровень амплификации и повышенная экспрессия MYC.

Аспект 104. Способ согласно любому из аспектов 98-103, отличающийся тем, что указанная раковая клетка является злокачественной.

Аспект 105. Способ согласно любому из аспектов 98-103, отличающийся тем, что указанная раковая клетка представляет собой гематологическую раковую клетку.

Аспект 106. Способ согласно аспекту 105, отличающийся тем, что указанное гематологическое раковое заболевание представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), неходжкинскую лимфому, саркому, рак предстательной железы, аденоидно-кистозную карциному (АКК) или немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).

Аспект 107. Способ согласно любому из аспектов 98-102, отличающийся тем, что указанная опухолевая клетка происходит из солидной опухоли.

Аспект 108. Способ согласно аспекту 106, отличающийся тем, что указанная солидная опухоль представляет собой карциному поджелудочной железы, карциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, НМРЛ или саркому.

Аспект 109. Способ согласно аспектам 107 или 108, дополнительно включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством нацеленной терапии.

Аспект 110. Способ согласно аспекту 109, отличающийся тем, что указанное средство нацеленной терапии представляет собой ингибитор BCL2.

Аспект 111. Способ согласно аспекту 110, отличающийся тем, что указанный ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс.

Аспект 112. Способ согласно любому из аспектов 109-111, отличающийся тем, что происходит полная регрессия опухоли.

[00534] Следующие примеры приведены для иллюстрации, но не ограничения, способов, кристаллических форм и фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе. Другие подходящие модификации и адаптации разных условий и

параметров, обычно учитываемых при терапии, синтезе, и других вариантов реализации, описанных в настоящем документе, находятся в рамках сущности и объема вариантов реализации.

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Получение кристаллической формы I соединения формулы I

[00535] Кристаллическую форму I соединения формулы I получали, следуя способу, описанному в настоящем документе. Выделенную кристаллическую форму I соединения формулы I получали способом, описанным далее:

Стадии	Операция	Примечание
1	Добавляли 1390 мг (2,917 ммоль) аморфного соединения формулы I в 20 мл пробирку	
2	Добавляли 5,5 мл ацетонитрила	
3	Перемешивали при 81°C в течение 3 часов,	взвесь
4	Перемешивали при 65°C в течение 5 часов,	взвесь
5	Охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи	взвесь
6	Фильтровали и промывали 5 мл ацетонитрила	
7		
8	Сушили осадок при 48-50°C в вакууме в течение 48 часов с получением продукта Характеристики образца: Аморфный (0,730 г, 52,52%)	
9	Объединяли маточную жидкость и промывочную жидкость	
10	Удаляли некоторое количество растворителя до общего объема примерно 1,8 мл	
11	Перемешивали в течение ночи с получением взвеси	
12	Фильтровали и промывали 3 мл смеси ацетонитрил/МТБЭ (1:1)	
	Сушили осадок при 48-50°C в вакууме в течение 8 часов с получением 46 мг кристаллической формы I	

[00536] В анализе ДСК указанного образца отмечается начало плавления примерно при 165°C, как показано на ФИГ. 3. В анализе ТГА кристаллической формы I отмечается разложение после 176°C, как показано на ФИГ. 4. В анализе ТГА показано начало разложения от 100°C до 125°C. Как показано на ФИГ. 5, в анализе ¹H ЯМР подтверждено, что кристаллическая форма I содержит только соединение формулы I, и кристаллическая

форма I имеет чистоту более 99% на основании анализа ВЭЖХ. На ФИГ. 1 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции аморфного соединения формулы I.

Пример 2

Получение кристаллической формы I соединения формулы I

[00537] Кристаллическую форму I соединения формулы I также получали, следуя способу, описанному в настоящем документе. Выделенную кристаллическую форму I соединения формулы I получали способом, описанным далее:

Стадии	Операция	Примечание
1	В собранный реактор, состоящий из чистой и сухой 50 мл круглодонной колбы с вкладышем магнитной мешалки, термопары и обратного холодильника, помещали 7,1 г (0,015 моль) аморфного соединения формулы I	
2	Помещали 26 мл ацетонитрила и перемешивали	Прозрачный раствор
3	Суспендировали при 82°C в течение 2 часов	взвесь
4	Перемешивали при 72°C в течение ночи	взвесь
5	Охлаждали до 50°C и перемешивали в течение 60 минут	взвесь
6	Фильтровали и промывали 8 мл охлажденного ацетонитрила	
7	Сушили осадок при 48-50°C в вакууме в течение 30 часов с получением кристаллической формы I соединения формулы I (3,80 г, 53,55%).	

[00538] Как показано на ФИГ. 10, в анализе ¹H ЯМР подтверждено, что кристаллическая форма I содержит только соединение формулы I, и кристаллическая форма I имеет чистоту более 99% на основании анализа ВЭЖХ. На ФИГ. 11 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы I, которая соответствует дифрактограмме, такой как показано на ФИГ. 2. На ФИГ. 11 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы I. Положения пиков кристаллической формы I приведены в таблице 1.

Таблица 1

Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
4,04	21,8522	23,12	3,8438
7,16	12,3359	24,3	3,6597

8,002	11,0401	25,261	3,5227
9,019	9,7966	25,941	3,4319
10,12	8,7335	27,378	3,2549
11,28	7,8377	28,061	3,1772
12,96	6,8255	29,141	3,0619
14,361	6,1626	30,042	2,9721
15,3	5,7865	31,421	2,8447
16	5,5346	33,279	2,69
16,78	5,279	34,04	2,6316
18,16	4,8809	36,3	2,4728
18,982	4,6715	37,219	2,4138
19,619	4,5211	38,44	2,3399
20,881	4,2508	39,899	2,2576
21,559	4,1184	43,72	2,0687
22,199	4,0011		

Пример 3

Получение кристаллической формы II соединения формулы I

[00539] Кристаллическую форму II соединения формулы I получали, следуя способу, описанному в настоящем документе. Выделенную кристаллическую форму II соединения формулы I получали способом, описанным далее:

Стадии	Операция	Примечание
1	Добавляли 169 мг (0,355 ммоль) аморфного соединения формулы I	
2	Помещали 0,5 мл ацетонитрила и перемешивали	
3	Перемешивали при 83°C в течение 2 часов	взвесь
4	Перемешивали при 60°C в течение 5 часов,	взвесь
5	Охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи	взвесь
6	Добавляли 1,0 мл этилацетата и перемешивали	
7	Фильтровали и промывали 1,0 мл этилацетата	
8	Сушили осадок при 48-50°C в вакууме в течение 48 часов с получением кристаллической формы II соединения формулы I (90 мг, 53,25%).	

[00540] В анализе ДСК указанного образца отмечается начало плавления примерно при 175°C, как показано на ФИГ. 7. В анализе ТГА кристаллической формы II отмечается разложение после 176°C, как показано на ФИГ. 8. В анализе ТГА показано начало

разложения от 120°C до 140°C. Как показано на ФИГ. 9, в анализе ¹H ЯМР подтверждено, что кристаллическая форма II содержит только соединение формулы I, и кристаллическая форма II имеет чистоту более 99% на основании анализа ВЭЖХ. На ФИГ. 6 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы II. Положения пиков кристаллической формы II приведены в таблице 2.

Таблица 2

Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
7,3	12,0988	25,341	3,5118
8,141	10,8517	26,039	3,4191
9,101	9,709	27,459	3,2455
10,279	8,5984	28,239	3,1576
11,459	7,7155	29,139	3,0621
13,079	6,7633	30,82	2,8988
14,46	6,1205	31,597	2,8292
15,4	5,7491	32,924	2,7182
16,12	5,4939	33,419	2,6791
16,98	5,2173	34,14	2,6241
18,341	4,8331	36,34	2,4701
19,159	4,6287	37,302	2,4086
21,02	4,2229	38,479	2,3376
21,679	4,0959	39,4	2,285
22,297	3,9838	40,754	2,2122
23,099	3,8472	43,841	2,0633
24,56	3,6216		

Пример 4

Скрининг солей соединения формулы I

[00541] Проводили скрининг солей соединения формулы I с коформером при помощи способа, такого как описано в настоящем документе. Для скрининга солей использовали фармацевтически приемлемые кислоты (включая HCl, H₂SO₄, HBr, H₃PO₄), как показано в таблице 3. Получали кристаллические твердые формы соединения формулы I соответственно с янтарной кислотой, адипиновой кислотой, фумаровой кислотой, глутаровой кислотой, гентизиновой кислотой, хлороводородной кислотой, 1-гидрокси-2-нафтойной кислотой, салициловой кислотой, щавелевой кислотой и D-(-)-винной кислотой

смешением 0,05 ммоль соединения формулы I в форме свободного основания (23,8 мг) с 1,05-1,10 эквивалента кислоты, соответственно, как показано в таблице 3.

Таблица 3

Кислота.	Результаты	Кислота	Результаты
(+)-(1S)-CSA	Раствор	L-(+)-молочная кислота	Наличие твердых веществ
1-гидрокси-2-нафтойная кислота	Кристаллические соли	L-(+)-винная кислота	Клейкое твердое вещество
1-нафталинсульфокислота	Наличие твердых веществ	L-пироглутаминовая кислота	Клейкое твердое вещество
Адипиновая кислота	Кристаллические соли	L-винная кислота	Раствор
Аскорбиновая кислота	Клейкое твердое вещество	Малеиновая кислота	раствор
Бензолсульфокислота	Раствор	Яблочная кислота	раствор
Бензойная кислота	Раствор	Малоновая кислота	Раствор
Лимонная кислота	Раствор	Метансульфокислота	Клейкое твердое вещество
D-винная кислота	Кристаллические соли	N-ацетил-L-глутаминовая кислота	Клейкое твердое вещество
Этан-1,2-дисульфокислота	Наличие твердых веществ	Никотиновая кислота	Наличие твердых веществ
Этансульфокислота	Раствор	Щавелевая кислота	Кристаллические соли
Этилсульфокислота	Клейкое твердое вещество	Фосфорная кислота	Раствор
Фумаровая кислота	Кристаллические соли	R(-)-миндальная кислота	Клейкое твердое вещество
Гентизиновая кислота	Кристаллические соли	S-(+)-миндальная кислота	Клейкое твердое вещество
Глюконовая кислота	Раствор	Сахарин	Клейкое твердое вещество
Глутаровая кислота	Кристаллические соли	Салициловая кислота	Кристаллические соли
Гликолевая кислота	Раствор	Янтарная кислота	Кристаллические соли
HBr	Раствор	Серная кислота	Раствор
Гипсуровая кислота	Раствор	Гидрат толуолсульфокислоты	раствор
Хлороводородная кислота	Кристаллические соли		

Пример 5

Выбор растворителя для кристаллизации соединения формулы I с фармацевтически приемлемыми кислотами

[00542] Исследовали десять растворителей при получении соли соединения формулы I с фармацевтически приемлемыми кислотами, как указано в таблице 4. Проводили отдельный скрининг смесей соединения формулы I и соответствующих кислот, как

показано в таблице 4, с использованием группы растворителей, перечисленных в таблице 4, и результаты показаны в таблице 4.

Таблица 4

Растворитель	Соединение формулы I и янтарная кислота	Соединение формулы I и фумаровая кислота	Соединение формулы I и адипиновая кислота	Соединение формулы I и гентизиновая кислота	Соединение формулы I и глутаровая кислота
н-бутанол (n-BuOH)	Кристаллич. твердые вещества	Кристаллич. твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Раствор	Гелеобразные твердые вещества
Метилэтилкетон (МЭК)	Кристаллич. твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Раствор	Гелеобразные твердые вещества
Метанол	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор
Этилацетат (EtOAc)	Кристаллич. твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Раствор	Гелеобразные твердые вещества
Ацетон	Кристаллич. твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Раствор	Гелеобразные твердые вещества
Тetraгидрофуран (ТГФ)	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор	Раствор
изопропилацетат (IPAc)	Кристаллич. твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Наличие твердых веществ	Гелеобразные твердые вещества
Этанол (EtOH)	Кристаллич. твердые вещества	Кристаллич. твердые вещества	Кристаллич. твердые вещества	Раствор	Кристаллич. твердые вещества
Ацетонитрил (MeCN)	Кристаллич. твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Кристаллич. твердые вещества	Кристаллич. твердые вещества	Кристаллич. твердые вещества
2-пропанол (IPA)	Кристаллич. твердые вещества	Кристаллич. твердые вещества	Гелеобразные твердые вещества	Раствор	Гелеобразные твердые вещества

Пример 6

Получение кристаллической формы III соединения формулы I и янтарной кислоты

[00543] Кристаллическую форму III соединения формулы I и янтарной кислоты получали в соответствии со следующим способом:

Стадии	Операция
1	Добавляли 119,5 мг соединения формулы I в форме свободного основания (0,25 ммоль, 1,0 экв.)
2	Добавляли 4,0 мл EtOAc и перемешивали в течение 2 минут.

3	Добавляли 32,5 мг (0,275 ммоль, 1,1 экв.) янтарной кислоты.
4	Непрерывно перемешивали в течение ночи
5	Фильтровали взвесь с получением твердого вещества
6	Сушили осадок (40°C в вакууме в течение ночи) с получением кристаллической формы III (130,3 мг, с выходом 87,4%)

[00544] Подтверждали кристалличность кристаллической формы III путем XPRD, как показано на ФИГ. 12. Кривые ДСК и ТГА полученной формы показаны на ФИГ. 13 и 14, соответственно. Чистота соли согласно ВЭЖХ составляла 99,2% (ФИГ. 15), что подтверждается ¹H ЯМР-спектром (ФИГ. 16) и при сравнении спектра ¹H ЯМР с соединением формулы I (ФИГ. 17). На спектре ЯМР соединения формулы I (ФИГ. 17) показан отдельный пик NH, соединенного с пиридиновым кольцом, примерно при 10,5 ppm. Для определения стехиометрического отношения янтарной кислоты к соединению формулы I используют сигналы ЯМР примерно при 2,4 ppm (CH₂ янтарной кислоты), примерно при 12,1 ppm (COOH янтарной кислоты) и примерно при 10,5 ppm (NH, соединенный с пиридиновым кольцом в соединении формулы I). На количественном ¹H ЯМР-спектре (ФИГ. 16) соли продемонстрировано, что стехиометрическое отношение соединения формулы I к янтарной кислоте составляло 1:1. На ФИГ. 12 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы III. Положения пиков кристаллической формы III приведены в таблице 5.

Таблица 5

Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
5,84	15,1206	23,96	3,7109
8,8	10,0397	24,7	3,6014
10,54	8,3864	25,92	3,4346
12,38	7,1437	26,441	3,3681
14,38	6,1542	27,581	3,2315
17,54	5,0519	28,959	3,0807
17,94	4,9403	29,42	3,0335
18,501	4,7917	31,56	2,8325
19,46	4,5577	33,542	2,6695
19,98	4,4402	34,44	2,602
20,739	4,2795	35,419	2,5322
21,359	4,1566	36,177	2,4809
22,36	3,9727	37,716	2,3831
22,7	3,9139	39,498	2,2796

23,559	3,7732	40,182	2,2424
--------	--------	--------	--------

Пример 7

Получение кристаллической формы IV соединения формулы I и глутаровой кислоты

[00545] Кристаллическую форму IV соединения формулы I и глутаровой кислоты получали в соответствии со следующим способом:

Стадии	Операция
1	Добавляли 119,9 мг соединения формулы I в форме свободного основания (0,25 ммоль, 1,0 экв.)
2	Добавляли 4,0 мл EtOAc и перемешивали в течение 2 минут.
3	Добавляли 36,3 мг (0,275 ммоль, 1,1 экв.) глутаровой кислоты.
4	Непрерывно перемешивали в течение ночи
5	Фильтровали взвесь с получением твердого вещества
6	Сушили осадок (40°C в вакууме в течение ночи) с получением кристаллической формы IV (120,7 мг, с выходом 88,4%).

[00546] Подтверждали кристалличность кристаллической формы IV путем XPRD, как показано на ФИГ. 18. Кривые ДСК и ТГА полученной формы показаны на ФИГ. 19 и 20, соответственно. Чистота соли согласно ВЭЖХ составляла 99,0% (ФИГ. 21), что подтверждается ¹H ЯМР-спектром (ФИГ. 22) и при сравнении спектра ¹H ЯМР с соединением формулы I (ФИГ. 23). На спектре ЯМР соединения формулы I (ФИГ. 23) показан отдельный пик NH, соединенного с пиридиновым кольцом, примерно при 10,5 ppm. Для определения стехиометрического отношения глутаровой кислоты к соединению формулы I используют сигналы ЯМР примерно при 12,1 ppm (COOH глутаровой кислоты) и примерно при 10,5 ppm (NH, соединенный с пиридиновым кольцом в соединении формулы I). На количественном ¹H ЯМР-спектре (ФИГ. 22) соли продемонстрировано, что стехиометрическое отношение соединения формулы I к глутаровой кислоте составляло 2:1. На ФИГ. 18 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы IV. Положения пиков кристаллической формы IV приведены в таблице 6.

Таблица 6

Угол (2 θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2 θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
4,54	19,4471	19,66	4,5118
6	14,7189	20,479	4,3331
7,14	12,3697	21,02	4,2229
8,86	9,9721	21,88	4,0587
11,139	7,9367	24,04	3,6987
11,739	7,5321	24,68	3,6043
13,22	6,6917	24,96	3,5645
14,321	6,1796	25,461	3,4955
15,423	5,7403	26,16	3,4036
16,281	5,4399	26,981	3,3019
17,119	5,1755	27,72	3,2155
17,58	5,0408	29,16	3,0599
18,381	4,8228	36,459	2,4623

Пример 8

Получение кристаллической формы V соединения формулы I и адипиновой кислоты

[00547] Кристаллическую форму V соединения формулы I и адипиновой кислоты получали в соответствии со следующим способом:

Стадии	Операция
1	Добавляли 120,0 мг соединения формулы I в форме свободного основания (0,25 ммоль, 1,0 экв.)
2	Добавляли 4,0 мл EtOH и перемешивали в течение 2 минут.
3	Добавляли 40,2 мг (0,275 ммоль, 1,1 экв.) адипиновой кислоты.
4	Непрерывно перемешивали в течение ночи
5	Фильтровали взвесь с получением твердого вещества
6	Сушили осадок (40°C в вакууме в течение ночи) с получением кристаллической формы V (116,3 мг, с выходом 74,2%)

[00548] Подтверждали кристалличность кристаллической формы V путем XPRD, как показано на ФИГ. 24. Кривые ДСК и ТГА полученной формы показаны на ФИГ. 25 и 26, соответственно. Чистота соли согласно ВЭЖХ составляла 99,2% (ФИГ. 27), что подтверждается ¹H ЯМР-спектром (ФИГ. 28) и при сравнении спектра ¹H ЯМР с соединением формулы I (ФИГ. 29). На спектре ЯМР соединения формулы I (ФИГ. 29) показан отдельный пик NH, соединенного с пиридиновым кольцом, примерно при 10,5 ppm. Для определения стехиометрического отношения адипиновой кислоты к

соединению формулы I используют сигналы ЯМР примерно при 12,0 ppm (COOH адипиновой кислоты) и примерно при 10,5 ppm (NH, соединенный с пиридиновым кольцом в соединении формулы I). На количественном ^1H ЯМР-спектре (ФИГ. 28) соли продемонстрировано, что стехиометрическое отношение соединения формулы I к адипиновой кислоте составляло 1:1. На ФИГ. 24 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы V. Положения пиков кристаллической формы V приведены в таблице 7.

Таблица 7

Угол (2 θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2 θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
4,70	18,80	17,22	5,15
7,40	11,93	18,10	4,90
9,16	9,65	18,90	4,69
11,16	7,92	25,06	3,55
13,80	6,41	25,92	3,43

Пример 9

Получение кристаллической формы VI соединения формулы I и гентизиновой кислоты

[00549] Кристаллическую форму VI соединения формулы I и гентизиновой кислоты получали в соответствии со следующим способом:

Стадии	Операция
1	Добавляли 119,7 мг соединения формулы I в форме свободного основания (0,25 ммоль, 1,0 экв.)
2	Добавляли 4,0 мл ацетонитрила и перемешивали в течение 2 минут.
3	Добавляли 42,4 мг (0,275 ммоль, 1,1 экв.) гентизиновой кислоты.
4	Непрерывно перемешивали в течение ночи
5	Фильтровали взвесь с получением твердого вещества
6	Сушили осадок (40°C в вакууме в течение ночи) с получением кристаллической формы VI (125,8 мг, с выходом 79,2%)

[00550] Подтверждали кристалличность кристаллической формы VI путем XPRD, как показано на ФИГ. 30. Кривые ДСК и ТГА полученной формы показаны на ФИГ. 31 и 32, соответственно. Чистота соли согласно ВЭЖХ составляла 99,4% (ФИГ. 33), что

подтверждается ^1H ЯМР-спектром (ФИГ. 34) и при сравнении спектра ^1H ЯМР с соединением формулы I (ФИГ. 35). На спектре ЯМР соединения формулы I (ФИГ. 34) показан отдельный пик NH, соединенного с пиридиновым кольцом, примерно при 10,5 ppm. Для определения стехиометрического отношения фумаровой кислоты к соединению формулы I используют сигналы ЯМР примерно при 6,8, 6,9 и 7,2 ppm (три атома водорода при фенильном кольце фумаровой кислоты) и примерно при 10,5 ppm (NH, соединенный с пиридиновым кольцом в соединении формулы I). На количественном ^1H ЯМР-спектре (ФИГ. 34) соли продемонстрировано, что стехиометрическое отношение соединения формулы I к гентизиновой кислоте составляло 1:1. На ФИГ. 30 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы VI. Положения пиков кристаллической формы VI приведены в таблице 8.

Таблица 8

Угол (2 θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2 θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
3,98	22,17	23,54	3,78
7,36	12,00	24,82	3,58
9,52	9,28	25,70	3,46
10,96	8,07	26,88	3,31
13,56	6,52	28,12	3,17
14,66	6,04	29,36	3,04
15,52	5,70	30,72	2,91
16,36	5,41	31,32	2,85
17,20	5,15	32,82	2,73
18,18	4,88	35,68	2,51
18,76	4,73	37,46	2,40
19,40	4,57	38,86	2,32
20,48	4,33	40,00	2,25
21,54	4,12	43,24	2,09

Пример 10

Получение кристаллической формы VII соединения формулы I и фумаровой кислоты при молярном отношении 2:1

[00551] Кристаллическую форму VII соединения формулы I и фумаровой кислоты получали в соответствии со следующим способом:

Стадии	Операция
1	Добавляли 119,5 мг соединения формулы I в форме свободного основания (0,25 ммоль, 1,0 экв.)
2	Добавляли 4,0 мл ПА и перемешивали в течение 2 минут.
3	Добавляли 32,0 мг (0,275 ммоль, 1,1 экв.) фумаровой кислоты.
4	Непрерывно перемешивали в течение ночи
5	Фильтровали взвесь с получением твердого вещества
6	Сушили осадок (40°C в вакууме в течение ночи) с получением кристаллической формы VII (96,3 мг, с выходом 71,7%)

[00552] Подтверждали кристалличность кристаллической формы VII путем XPRD, как показано на ФИГ. 36. Кривые ДСК и ТГА полученной формы показаны на ФИГ. 37 и 38, соответственно. Чистота соли согласно ВЭЖХ составляла 98,6% (ФИГ. 39), что подтверждается ¹H ЯМР-спектром (ФИГ. 40) и при сравнении спектра ¹H ЯМР с соединением формулы I (ФИГ. 41). На спектре ЯМР соединения формулы I (ФИГ. 40) показан отдельный пик NH, соединенного с пиридиновым кольцом, примерно при 10,5 ppm. Для определения стехиометрического отношения фумаровой кислоты к соединению формулы I используют сигналы ЯМР примерно при 13,1 ppm (COOH фумаровой кислоты) и примерно при 10,5 ppm (NH, соединенный с пиридиновым кольцом в соединении формулы I). На количественном ¹H ЯМР-спектре (ФИГ. 40) соли продемонстрировано, что стехиометрическое/молярное отношение соединения формулы I к фумаровой кислоте составляло 2:1. На ФИГ. 36 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы VII. Положения пиков кристаллической формы VII приведены в таблице 9.

Таблица 9

Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
4,68	18,87	17,50	5,06
5,82	15,17	18,66	4,75
10,58	8,36	19,34	4,59
11,30	7,82	21,16	4,20
11,78	7,51	22,06	4,03
12,58	7,03	24,18	3,68
13,06	6,77	24,66	3,61
14,02	6,31	26,20	3,40
16,00	5,53	27,44	3,25
16,96	5,22		

Пример 11

Получение кристаллической формы VIII соединения формулы I и фумаровой кислоты при молярном отношении 1:1

[00553] Кристаллическую форму VIII соединения формулы I и фумаровой кислоты получали в соответствии со следующим способом:

Стадии	Операция	Примечание
1	Добавляли 118,40 мг соединения формулы I в форме свободного основания (0,248 ммоль)	
2	Добавляли 1,2 мл IPA и перемешивали с получением прозрачного раствора	
3	Добавляли фумаровую кислоту (38,20 мг, 99,0%, 1,31 экв.) и перемешивали	взвесь
4	Перемешивали при 65°C в течение 3 минут.	взвесь
5	Перемешивали при 65°C в течение 5,0 часа.	
6	Охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи	
7	Добавляли 2,0 мл МТБЭ и перемешивали в течение 2 минут	
8	Фильтровали	
9	Сушили осадок при 48-50°C в вакууме в течение 24 часов с получением кристаллической формы VIII (95,2 мг, 64,66%)	

[00554] Подтверждали кристалличность кристаллической формы VIII путем XPRD, как показано на ФИГ. 42, и дополнительно подтверждали путем ДСК (ФИГ. 43), которая указывала на соль с температурой начала фазового перехода 211,7°C и пиком при 215,8°C, и ТГА (ФИГ. 44). Согласно ¹H ЯМР было определено, что для кристаллической формы VIII стехиометрическое/молярное отношение соединения формулы I в форме свободного основания к фумаровой кислоте составляло 1:1 (ФИГ. 45). Чистота соли согласно ВЭЖХ составляла 98,2%, как указано ниже, что подтверждается ¹H ЯМР-спектром (ФИГ. 45). Для определения стехиометрического отношения фумаровой кислоты к соединению формулы I используют сигналы ЯМР примерно при 6,63 ppm (СН фумаровой кислоты) и примерно при 10,5 ppm (NH, соединенный с пиридиновым кольцом в соединении формулы I). На количественном ¹H ЯМР-спектре (ФИГ. 45) соли продемонстрировано, что стехиометрическое отношение соединения формулы I к фумаровой кислоте составляло 1:1. На ФИГ. 42 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции

кристаллической формы VIII. Положения пиков кристаллической формы VIII приведены в таблице 10.

Сигнал 1: VWDI A, длина волны = 254 нм

№ пика	Время удерживания [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь мЕОП*с	Высота [мЕОП]	Площадь %
1	6,525	MM	0,0505	1,68496	5,56085e-1	0,0340
2	7,569	MM	0,0476	1,07964	3,78251e-1	0,0218
3	8,169	MM	0,0518	4,30856	1,38676	0,0869
4	8,338	VV	0,0467	11,07680	3,60742	0,2234
5	8,539	VV	0,0565	4866,46826	1332,11731	98,1614
6	8,748	VV	0,0622	63,36488	14,63613	1,2781
7	9,144	MM	0,0820	1,94441	3,95072e-1	0,0392
8	9,712	MM	0,0730	6,35691	1,45100	0,1282
9	9,901	MM	0,0615	1,332512	3,62108e-1	0,0269
Всего:				4957,61954	1354,89013	

Таблица 10

Угол (2 θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2 θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
3,92	22,52	22,20	4,00
5,70	15,49	23,00	3,86
7,08	12,48	24,30	3,66
8,58	10,30	26,02	3,42
10,26	8,61	26,52	3,36
12,14	7,28	28,50	3,13
14,08	6,29	34,62	2,59
17,14	5,17	35,38	2,53
19,06	4,65	36,76	2,44
20,58	4,31	39,52	2,28

Пример 12

Получение кристаллической формы IX соединения формулы I и D-(-)-винной кислоты

[00555] Кристаллическую форму IX соединения формулы I и D-(-)-винной кислоты получали в соответствии со следующим способом:

Стадии	Операция	Примечание
1	Добавляли 110,14 мг соединения формулы I в форме свободного основания (0,231 ммоль, 1,0 экв.)	
2	Добавляли 1,2 мл IPA и перемешивали при 50°C в течение 5 минут с получением прозрачного раствора	
3	Добавляли D-(-)-винную кислоту при 50°C (41,63 мг, 99,0%, 1,20 экв., Sigma-Aldrich)	
4	Перемешивали при 55°C в течение 10 минут с получением жидкой взвеси, 12 минут с получением густой похожей на крем смеси	
5	Перемешивали при 60°C в течение 20 минут с получением взвеси	взвесь
6	Перемешивали при 75°C в течение 6 часов.	взвесь
7	Перемешивали при 40°C в течение ночи	взвесь
8	Охлаждали до комнатной температуры	
9	Фильтровали и промывали МТБЭ (8,0 мл)	
10	Сушили осадок при 48-50°C в вакууме в течение 3 дней с получением кристаллической формы IX (138 мг, 95,29%)	

[00556] Подтверждали кристалличность кристаллической формы IX путем XPRD, как показано на ФИГ. 46, и дополнительно подтверждали путем ДСК (ФИГ. 47), которая указывала на соль с температурой начала фазового перехода 133,3°C и пиком при 139,8°C, и ТГА (ФИГ. 48). Согласно ¹H ЯМР было определено, что для кристаллической формы IX стехиометрическое отношение соединения формулы I в форме свободного основания к D-(-)-винной кислоте составляло 1:1 (ФИГ. 49). Чистота соли согласно ВЭЖХ составляла 98,8%, как указано ниже, что подтверждается ¹H ЯМР-спектром (ФИГ. 49). Для определения стехиометрического отношения фумаровой кислоты к соединению формулы I используют сигналы ЯМР примерно при 6,63 ppm (СН фумаровой кислоты) и примерно при 10,5 ppm (NH, соединенный с пиридиновым кольцом в соединении формулы I). На количественном ¹H ЯМР-спектре (ФИГ. 49) соли продемонстрировано, что стехиометрическое отношение соединения формулы I к фумаровой кислоте составляло 1:1. На ФИГ. 46 показана дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции кристаллической формы IX. Положения пиков кристаллической формы IX приведены в таблице 11.

Сигнал 1: VWDI A, длина волны = 254 нм

№ пика	Время удерживания [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь мЕОП*с	Высота [мЕОП]	Площадь %
1	6,473	ММ	0,0483	2,58089	8,90366e-1	0,0682
2	7,560	ММ	0,0522	1,13896	3,63844e-1	0,0301

3	8,197	MM	0,0556	1,76595	5,29404e-1	0,0467
4	8,383	BV	0,0482	7,02981	2,24502	0,1858
5	8,596	MF	0,0613	3737,65210	1015,62982	98,7960
6	8,817	MF	0,0693	27,99952	6,73454	0,7401
7	9,036	FM	0,0736	2,51551	5,69869e-1	0,0665
8	9,752	MM	0,0761	2,51770	5,51062e-1	0,0665
Всего:				3783,20044	1027,51393	

Таблица 11

Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)	Угол (2θ)	межплоскостное расстояние d (ангстрем)
5,30	16,66	25,98	3,43
6,82	12,95	27,06	3,29
9,00	9,82	28,04	3,18
10,04	8,80	28,78	3,10
15,46	5,73	29,84	2,99
16,40	5,40	30,94	2,89
17,26	5,13	33,44	2,68
18,18	4,88	34,16	2,62
18,82	4,71	34,82	2,57
19,92	4,45	36,30	2,47
20,86	4,26	37,80	2,38
21,32	4,16	38,56	2,33
22,72	3,91	39,12	2,30
23,56	3,77	41,04	2,20
24,31	3,66	41,70	2,16
25,50	3,49		

Пример 13

Получение кристаллической формы X соединения формулы I и хлороводородной кислоты

[00557] Кристаллическую форму X соединения формулы I и хлороводородной кислоты получали согласно способу, такому как описано в настоящем документе. Смешивали соединение формулы I с хлороводородной кислотой в н-пропаноле, 2-бутаноне (МЭК, метилэтилкетон) и н-бутаноле, соответственно, с получением кристаллической формы X с выходом примерно 30%. Подтверждали кристалличность кристаллической формы X путем XPRD, как показано на ФИГ. 50, и дополнительно подтверждали путем ДСК (ФИГ. 51), которая указывала на соль с температурой начала фазового перехода

160,57°C и пиком при 176,99°C. Чистота соли согласно ВЭЖХ составляла 98,2%, как указано ниже.

Сигнал 1: VWDI A, длина волны = 254 нм

№ пика	Время удерживания [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь мЕОП*с	Высота [мЕОП]	Площадь %
1	6,520	ВВ	0,0505	17,14051	5,14774	0,4499
2	8,223	ММ	0,0530	2,80121	8,81093e-1	0,0735
3	8,404	VV	0,0505	11,47131	3,44867	0,3011
4	8,617	VV	0,0566	3742,54614	1021,93909	98,2343
5	8,835	VV	0,0622	35,85658	8,27807	0,9412
Всего:				3809,81575	1039,69466	

Пример 14

Получение кристаллической формы XI соединения формулы I и салициловой кислоты

[00558] Кристаллическую форму XI соединения формулы I и салициловой кислоты получали согласно способу, такому как описано в настоящем документе. Приводили соединение формулы I во взаимодействие с салициловой кислотой в 2-пропанол с получением кристаллической формы XI. Подтверждали кристалличность кристаллической формы XI путем XPRD, как показано на ФИГ. 52. Для определения стехиометрического отношения фумаровой кислоты к соединению формулы I использовали сигналы ЯМР примерно при 7,8 ppm (СН фенильного кольца салициловой кислоты), как показано на ФИГ. 53. На количественном ¹H ЯМР-спектре (ФИГ. 53) соли продемонстрировано, что стехиометрическое отношение соединения формулы I к салициловой кислоте составляло 2:1.

Сигнал 1: VWDI A, длина волны = 254 нм

№ пика	Время удерживания [мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь мЕОП*с	Высота [мЕОП]	Площадь %
1	6,473	ММ	0,0483	2,58089	8,90366e-1	0,0682
2	7,560	ММ	0,0522	1,13896	3,63844e-1	0,0301
3	8,197	ММ	0,0556	1,76595	5,29404e-1	0,0467
4	8,383	BV	0,0482	7,02981	2,24502	0,1858
5	8,596	MF	0,0613	3737,65210	1015,62982	98,7960
6	8,817	MF	0,0693	27,99952	6,73454	0,7401
7	9,036	FM	0,0736	2,51551	5,69869e-1	0,0665
8	9,752	ММ	0,0761	2,51770	5,51062e-1	0,0665
Всего:				3783,20044	1027,51393	

Пример 15

Получение кристаллической формы XII соединения формулы I и щавелевой кислоты

[00559] Кристаллическую форму XII соединения формулы I и щавелевой кислоты получали согласно способу, такому как описано в настоящем документе. Приводили соединение формулы I во взаимодействие с щавелевой кислотой в 2-бутаноне (МЭК) с получением кристаллической формы XII с выходом примерно 70%. Подтверждали кристалличность кристаллической формы XII путем XPRD, как показано на ФИГ. 54, и дополнительно подтверждали путем ДСК (ФИГ. 55), которая указывала на соль с температурой начала фазового перехода 144,6°C и пиком при 157,7°C. Описывали структуру путем ¹H ЯМР (ФИГ. 57) и ¹³C ЯМР (ФИГ. 58) и анализировали чистоту путем ВЭЖХ (ФИГ. 56). Для определения стехиометрического отношения соединения формулы I к щавелевой кислоте использовали элементный анализ. Результат элементного анализа указывал на то, что кристаллическая форма XII представляла собой гидрат монооксалата: элементный анализ: расчет для C₂₈H₃₁FN₆O₆·H₂O: C, 57,53; H, 5,69; N, 14,38. эксперимент: C, 57,32; H, 5,41; N, 13,77. Полученный результат показал, что стехиометрическое отношение соединения формулы I к щавелевой кислоте в кристаллической форме XII составляло 1:1.

Пример 16

Получение кристаллической формы XIII соединения формулы I и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты

[00560] Кристаллическую форму XIII соединения формулы I и 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты получали согласно способу, такому как описано в настоящем документе. Приводили соединение формулы I во взаимодействие с 1-гидрокси-2-нафтойной кислотой в метаноле с получением кристаллической формы XIII. Подтверждали кристалличность кристаллической формы XIII путем XPRD, как показано на ФИГ. 59.

Пример 17

Анализ XRPD

[00561] Измерения рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) проводили при помощи рентгеновского порошкового дифрактометра Rigaku MiniFlex (XRPD). Общие экспериментальные процедуры XRPD включали: (1) рентгеновское излучение из медного источника при 1,54056 Å с К-фильтром; (2) мощность рентгеновского излучения 30 кВ, 15 мА; и (3) нанесение образца порошка в держатель образца с нулевым фоном. Общие условия измерения XRPD включали: Угол начала анализа 3 градуса; угол завершения анализа 45 градусов; дискретизация 0,02 градуса; и скорость сканирования 2 градуса/мин.

Пример 18

Анализ дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК)

[00562] Кристаллические формы соединения формулы I анализировали путем дифференциальной сканирующей калориметрии. Измерения дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) проводили на приборе TA Instruments Differential Scanning Calorimetry модели Q200 с автоматическим пробоотборником. Условия эксплуатации прибора ДСК включали: 20-300°C со скоростью 10°C/мин; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; и расход газообразного азота 50 мл/мин.

Пример 19

Термограмма термогравиметрического анализа (ТГА)

[00563] Кристаллические формы соединения формулы I анализировали при помощи термогравиметрического анализатора производства TA Instruments, TGA Q500, с автоматическим пробоотборником. Общие экспериментальные условия ТГА включали линейное нагревание от 25°C до 600°C со скоростью 20°C/мин; расход газообразного азота 25 мл/мин; платиновую кювету для образца.

Пример 20

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)

[00564] Чистоту кристаллических форм соединения формулы I анализировали путем высокоэффективной жидкостной хроматографии. Общие экспериментальные условия ВЭЖХ приведены далее:

Прибор	Agilent 1100
Колонка	Zorbax SB-C18, 3,5 мкм, 4,6 x 150 мм

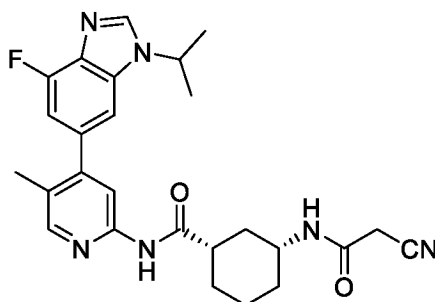
Температура колонки	40оС
Подвижная фаза А	0,05% ТФУК в воде
Подвижная фаза В	0,05% ТФУК в ацетонитриле
Расход	1 мл/мин
Объем пробы	5 мкл
Общая продолжительность цикла	20 мин
Длина волны УФ-детектора	254 нм

Таблица градиентов

Время (мин)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0	95	5
20	5	95

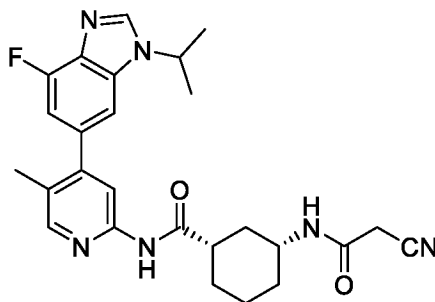
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения, имеющего формулу I.



Формула I

2. Кристаллическая форма соединения, имеющего формулу I,



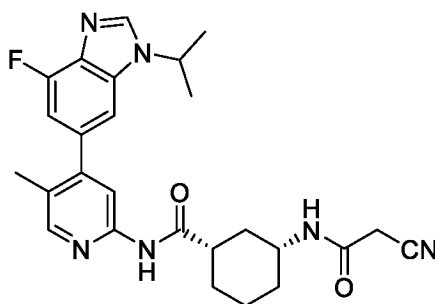
Формула I

при этом указанная кристаллическая форма представляет собой форму I.

3. Кристаллическая форма по п. 2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $23,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .
4. Кристаллическая форма по п. 2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 2.

5. Кристаллическая форма по п. 2, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма I характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $11,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем.

6. Кристаллическая форма соединения, имеющего формулу I,



Формула I

при этом указанная кристаллическая форма представляет собой форму II.

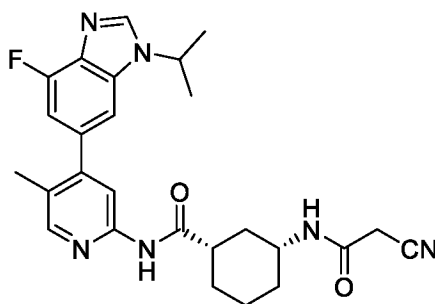
7. Кристаллическая форма по п. 6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,3 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $23,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .

8. Кристаллическая форма по п. 6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 6.

9. Кристаллическая форма по п. 6, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма II характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на

которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $12,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем.

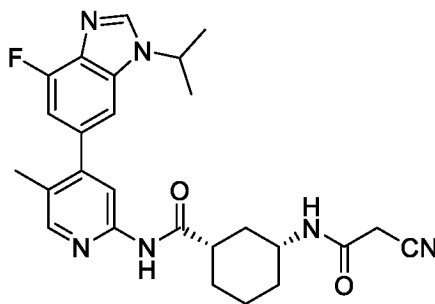
10. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и коформер.

11. Кристаллическая форма по п. 10, отличающаяся тем, что указанный коформер представляет собой кислоту.
12. Кристаллическая форма по п. 11, отличающаяся тем, что указанная кислота представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту.
13. Кристаллическая форма по п. 12, отличающаяся тем, что указанная фармацевтически приемлемая кислота выбрана из янтарной кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаровой кислоты, гентизиновой кислоты, хлороводородной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, салициловой кислоты, щавелевой кислоты и *D*-(-)-винной кислоты.
14. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



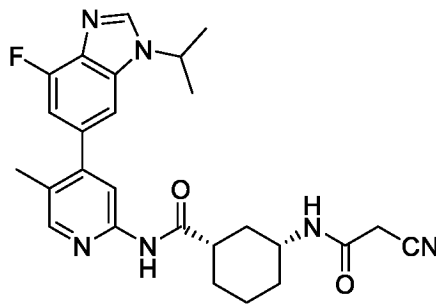
Формула I

и янтарную кислоту.

15. Кристаллическая форма по п. 14, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к янтарной кислоте составляет примерно 1:1.
16. Кристаллическая форма по п. 15, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму III.
17. Кристаллическая форма по п. 16, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $5,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $27,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $31,6 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .
18. Кристаллическая форма по п. 16, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 12.
19. Кристаллическая форма по п. 16, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма III характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $15,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно

8,4±0,5 ангстрем, примерно 7,1±0,5 ангстрем, примерно 6,2±0,5 ангстрем, примерно 5,1±0,5 ангстрем, примерно 4,9±0,5 ангстрем, примерно 4,8±0,5 ангстрем, примерно 4,6±0,5 ангстрем, примерно 4,4±0,5 ангстрем, примерно 4,3±0,5 ангстрем, примерно 4,2±0,5 ангстрем, примерно 4,0±0,5 ангстрем, примерно 3,9±0,5 ангстрем, примерно 3,8±0,5 ангстрем, примерно 3,7±0,5 ангстрем, примерно 3,6±0,5 ангстрем, примерно 3,4±0,5 ангстрем, примерно 3,4±0,5 ангстрем, примерно 3,2±0,5 ангстрем, примерно 3,1±0,5 ангстрем, примерно 2,8±0,5 ангстрем и примерно 2,3±0,5 ангстрем.

20. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,

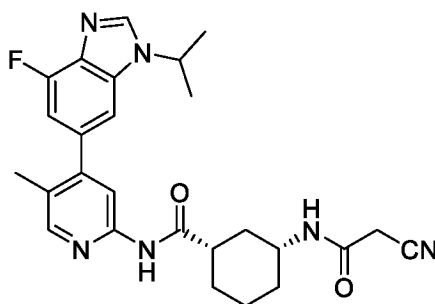


Формула I

и глутаровую кислоту.

21. Кристаллическая форма по п. 20, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к глутаровой кислоте составляет примерно 2:1.
22. Кристаллическая форма по п. 21, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму IV.
23. Кристаллическая форма по п. 22, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при 4,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 6,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 8,9±0,5 градуса 2θ, примерно при 11,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 11,7±0,5 градуса 2θ, примерно при 13,2±0,5 градуса 2θ, примерно при 16,3±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,1±0,5 градуса 2θ, примерно при 17,6±0,5 градуса 2θ, примерно при 18,4±0,5 градуса 2θ, примерно при 19,7±0,5 градуса 2θ, примерно при 20,5±0,5 градуса 2θ, примерно при 21,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 21,9±0,5 градуса 2θ, примерно при 24,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 24,7±0,5 градуса 2θ, примерно при 25,0±0,5 градуса 2θ, примерно при 26,2±0,5 градуса 2θ и примерно при 29,2±0,5 градуса 2θ.

24. Кристаллическая форма по п. 22, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 18.
25. Кристаллическая форма по п. 22, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IV характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $19,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $14,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем.
26. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



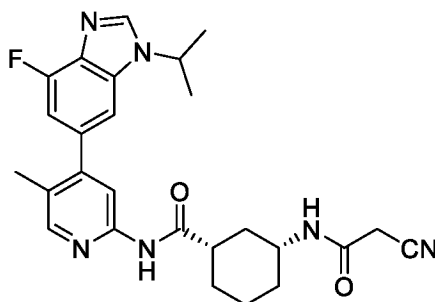
Формула I

и адипиновую кислоту.

27. Кристаллическая форма по п. 26, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к адипиновой кислоте составляет примерно 1:1.
28. Кристаллическая форма по п. 27, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму V.
29. Кристаллическая форма по п. 28, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,2 \pm 0,5$ градуса 2θ ,

примерно при $13,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,1 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $25,9 \pm 0,5$ градуса 2θ .

30. Кристаллическая форма по п. 28, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 24.
31. Кристаллическая форма по п. 28, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма V характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $18,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $11,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем.
32. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



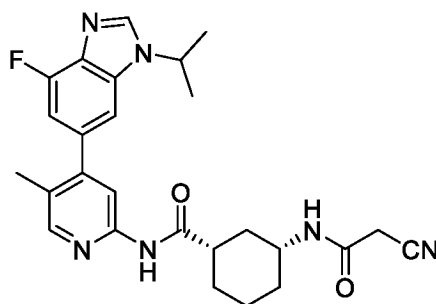
Формула I

и гентизиновую кислоту.

33. Кристаллическая форма по п. 32, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к гентизиновой кислоте составляет примерно 2:1.
34. Кристаллическая форма по п. 33, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму VI.
35. Кристаллическая форма по п. 34, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $7,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,7 \pm 0,5$ градуса 2θ .

2 θ , примерно при 15,5 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 16,4 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 17,2 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 18,2 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 19,4 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 20,5 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 21,5 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 23,5 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 24,8 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 25,7 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 26,9 \pm 0,5 градуса 2 θ , примерно при 29,4 \pm 0,5 градуса 2 θ и примерно при 30,7 \pm 0,5 градуса 2 θ .

36. Кристаллическая форма по п. 34, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 36.
37. Кристаллическая форма по п. 34, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно 12,0 \pm 0,5 ангстрем, примерно 9,3 \pm 0,5 ангстрем, примерно 6,5 \pm 0,5 ангстрем, примерно 6,0 \pm 0,5 ангстрем, примерно 5,7 \pm 0,5 ангстрем, примерно 5,4 \pm 0,5 ангстрем, примерно 5,2 \pm 0,5 ангстрем, примерно 4,9 \pm 0,5 ангстрем, примерно 4,6 \pm 0,5 ангстрем, примерно 4,3 \pm 0,5 ангстрем, примерно 4,1 \pm 0,5 ангстрем, примерно 3,8 \pm 0,5 ангстрем, примерно 3,6 \pm 0,5 ангстрем, примерно 3,5 \pm 0,5 ангстрем, примерно 3,3 \pm 0,5 ангстрем, примерно 3,0 \pm 0,5 ангстрем и примерно 2,9 \pm 0,5 ангстрем.
38. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



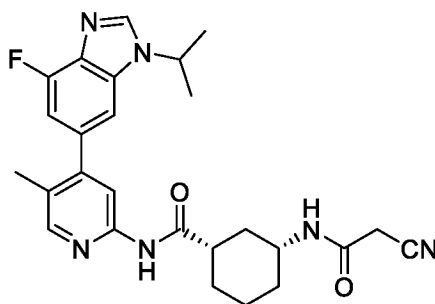
Формула I

и фумаровую кислоту.

39. Кристаллическая форма по п. 38, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к фумаровой кислоте составляет примерно 2:1.

40. Кристаллическая форма по п. 39, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму VII.
41. Кристаллическая форма по п. 40, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $4,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $11,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $13,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $16,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,2 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $27,4 \pm 0,5$ градуса 2θ .
42. Кристаллическая форма по п. 40, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 30.
43. Кристаллическая форма по п. 40, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеется одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $18,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $15,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $3,2 \pm 0,5$ ангстрем.
44. Кристаллическая форма по п. 38, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к фумаровой кислоте составляет примерно 1:1.
45. Кристаллическая форма по п. 39, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму VIII.

46. Кристаллическая форма по п. 45, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $3,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $5,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $7,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $8,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $12,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $14,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $34,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $35,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $36,8 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,5 \pm 0,5$ градуса 2θ .
47. Кристаллическая форма по п. 45, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 42.
48. Кристаллическая форма по п. 45, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма VIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $22,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $15,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $12,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $10,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $7,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $6,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,6 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $2,4 \pm 0,5$ ангстрем и примерно $2,3 \pm 0,5$ ангстрем.
49. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



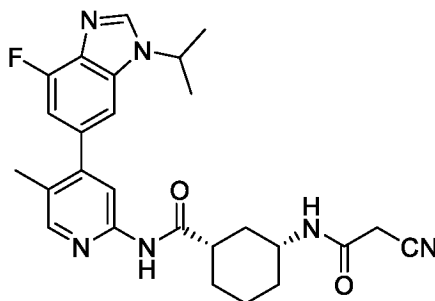
Формула I

и *D*-(-)-винную кислоту.

50. Кристаллическая форма по п. 49, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к *D*-(-)-винной кислоте составляет примерно 1:1.
51. Кристаллическая форма по п. 50, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму IX.
52. Кристаллическая форма по п. 51, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков примерно при $5,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $6,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $9,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $10,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $15,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $17,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $18,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $19,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $20,9 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $21,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $22,7 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $23,6 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $24,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $25,5 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $26,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $27,1 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,0 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $28,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $29,8 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $33,4 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $34,2 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $36,3 \pm 0,5$ градуса 2θ , примерно при $38,6 \pm 0,5$ градуса 2θ и примерно при $39,1 \pm 0,5$ градуса 2θ .
53. Кристаллическая форма по п. 51, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 46.
54. Кристаллическая форма по п. 51, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма IX характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, на которой имеются одно или более значений межплоскостного расстояния d , составляющих примерно $16,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $12,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $9,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $8,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $5,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $4,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,9 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,8 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,7 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,5 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,4 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,3 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,2 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,1 \pm 0,5$ ангстрем, примерно $3,0 \pm 0,5$ ангстрем, примерно

2,7±0,5 ангстрем, примерно 2,6±0,5 ангстрем, примерно 2,5±0,5 ангстрем, примерно 2,3±0,5 ангстрем и примерно 2,3±0,5 ангстрем.

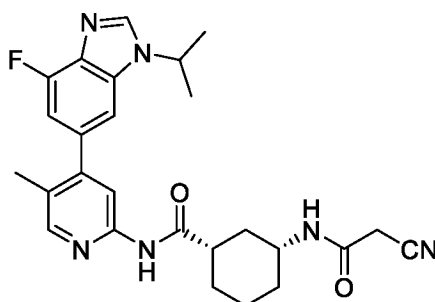
55. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и хлороводородную кислоту.

56. Кристаллическая форма по п. 55, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму X.
57. Кристаллическая форма по п. 56, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма X характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 50.
58. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,

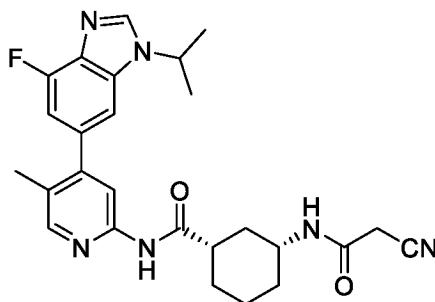


Формула I

и салициловую кислоту.

59. Кристаллическая форма по п. 58, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к салициловой кислоте составляет примерно 2:1.

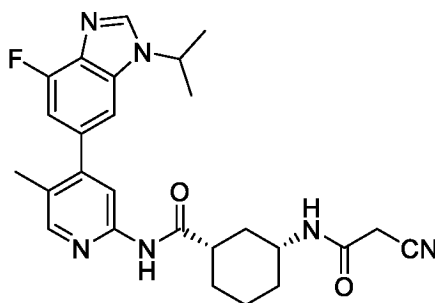
60. Кристаллическая форма по п. 59, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму XI.
61. Кристаллическая форма по п. 60, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма XI характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 52.
62. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,



Формула I

и щавелевую кислоту.

63. Кристаллическая форма по п. 62, отличающаяся тем, что молярное отношение соединения формулы I к щавелевой кислоте составляет примерно 1:1.
64. Кристаллическая форма по п. 63, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму XII.
65. Кристаллическая форма по п. 64, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма XII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 54.
66. Кристаллическая форма, содержащая соединение, имеющее формулу I,

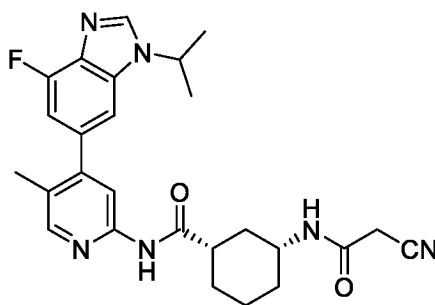


Формула I

и 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту.

67. Кристаллическая форма по п. 66, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма представляет собой форму XIII.
68. Кристаллическая форма по п. 67, отличающаяся тем, что указанная кристаллическая форма XIII характеризуется дифрактограммой рентгеновской порошковой дифракции, содержащей один или более пиков, такой как показано на ФИГ. 59.
69. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму согласно любому из пп. 1-68.
70. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму I согласно любому из пп. 2-5.
71. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму II согласно любому из пп. 6-9.
72. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму III согласно любому из пп. 16-19.
73. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму IV согласно любому из пп. 22-25.
74. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму V согласно любому из пп. 28-31.
75. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму VI согласно любому из пп. 34-37.
76. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму VII согласно любому из пп. 40-43.
77. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму VIII согласно любому из пп. 45-48.
78. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму IX согласно любому из пп. 51-54.

79. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму X согласно любому из пп. 56-57.
80. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму XI согласно любому из пп. 60-61.
81. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму XII согласно любому из пп. 64-65.
82. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму XIII согласно любому из пп. 67-68.
83. Фармацевтическая композиция по п. 69, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
84. Способ получения кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68, включающий кристаллизацию соединения формулы I



Формула I

- с образованием кристаллической формы и необязательно выделение кристаллической формы.
85. Способ по п. 84, отличающийся тем, что кристаллизация включает растворение соединения формулы I в органическом растворителе и кристаллизацию соединения формулы I с образованием кристаллической формы I или формы II на его основе.
86. Способ по п. 84, отличающийся тем, что кристаллизация включает растворение соединения формулы I совместно с фармацевтически приемлемой кислотой в органическом растворителе и кристаллизацию соединения формулы I с образованием любой из кристаллических форм III-XIII на его основе.

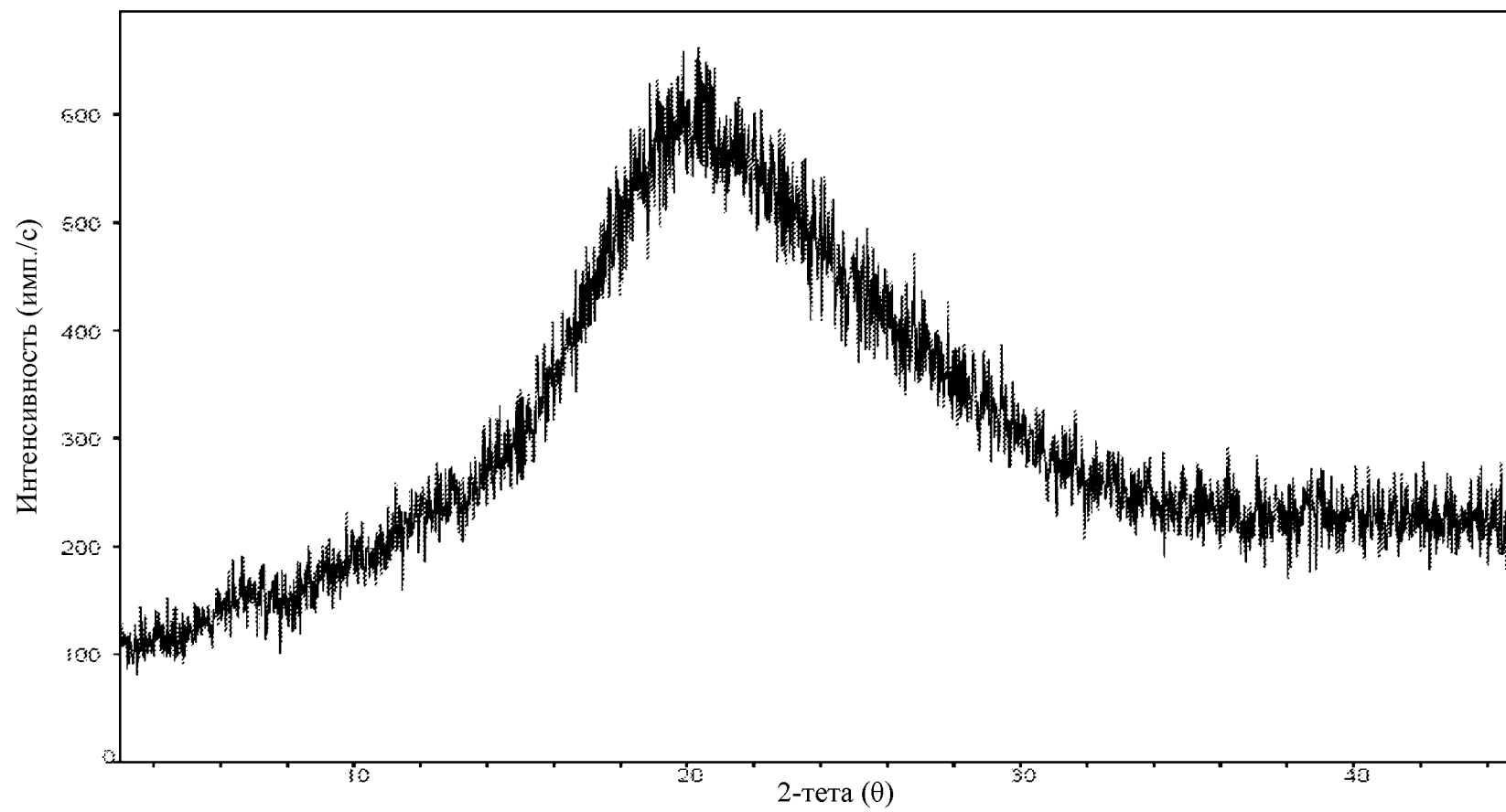
87. Способ по п. 86, отличающийся тем, что указанная фармацевтически приемлемая кислота выбрана из янтарной кислоты, адипиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаровой кислоты, гентизиновой кислоты, хлороводородной кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, салициловой кислоты, щавелевой кислоты и *D*-(-)-винной кислоты.
88. Способ по п. 84, отличающийся тем, что кристаллизация включает растворение соединения формулы I совместно с янтарной кислотой в органическом растворителе и кристаллизацию соединения формулы I с образованием кристаллической формы III на его основе.
89. Способ по любому из пп. 85-88, отличающийся тем, что указанный органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетонитрила, *n*-бутанола, метилэтилкетона, метанола, этилацетата, ацетона, тетрагидрофурана, 2-пропанола, этанола, изопропилацетата, толуола, циклогексана, дихлорметана, хлороформа, H₂O, нитрометана, *n*-пентана, *n*-гексана, 1-пропанола, метилацетата, этилового эфира, октана и любой их комбинации.
90. Способ по п. 85, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой ацетонитрил.
91. Способ по п. 88, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой этилацетат.
92. Способ ингибирования фермента CDK, включающий приведение фермента CDK в контакт с эффективным количеством кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68.
93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что указанный фермент CDK представляет собой CDK9.
94. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с нарушенной активностью CDK, у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68.
95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с нарушенной активностью CDK, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный

лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

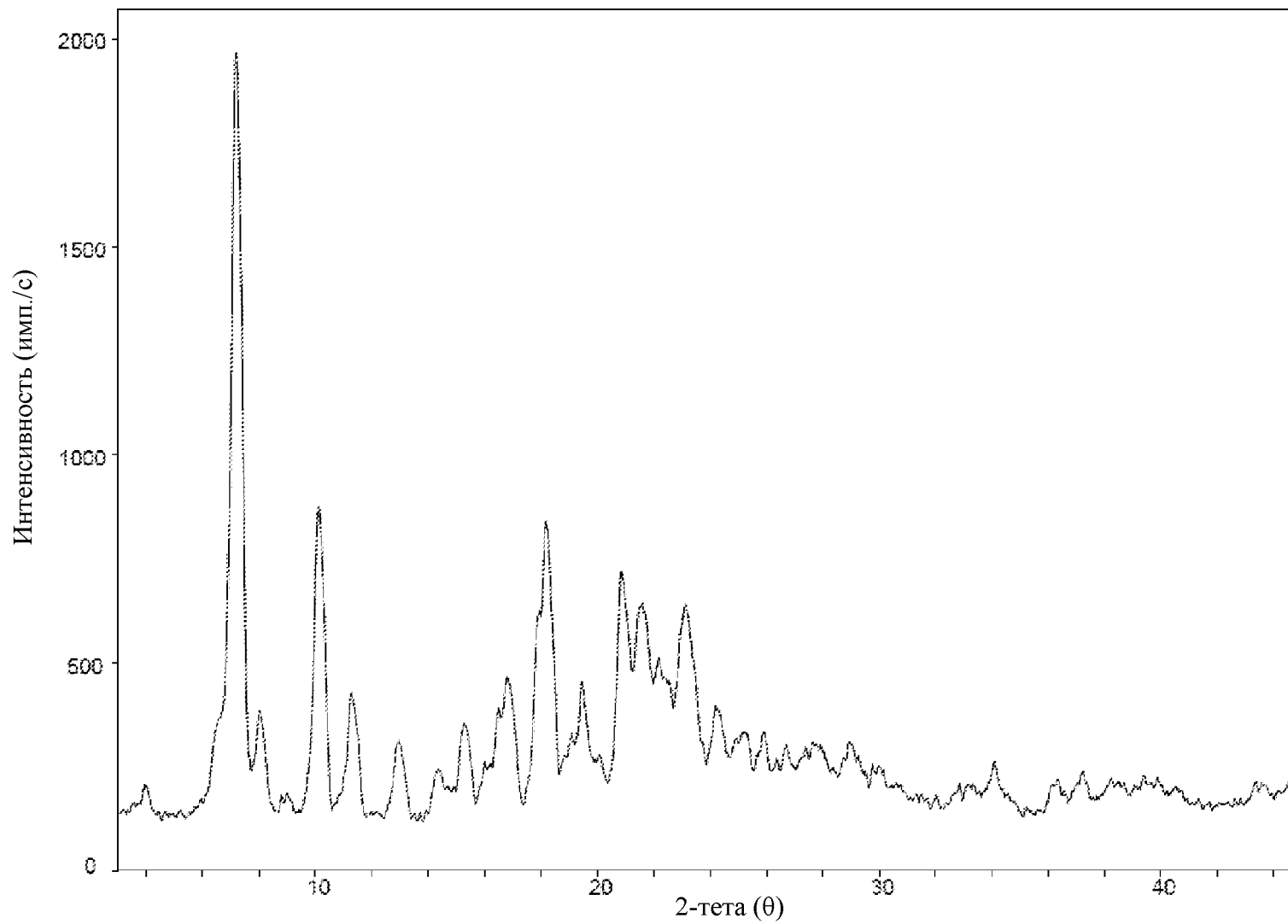
96. Способ лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68.
97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичника, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.
98. Способ индуцирования апоптоза в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68.
99. Способ ингибирования фосфорилирования Ser2RNAP2 в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68.
100. Способ снижения уровня индуцированного белка дифференцировки клеток миелоидного лейкоза Mcl-1 (MCL1) в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68.
101. Способ снижения уровня белка MYC в раковой или опухолевой клетке у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68.
102. Способ ингибирования пролиферации раковой или опухолевой клетки у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, включающий приведение раковой или опухолевой клетки в контакт с или введение субъекту эффективного количества кристаллической формы согласно любому из пп. 1-68.

103. Способ по любому из пп. 98-102, отличающийся тем, что при указанном раке или опухоли имеется высокий уровень амплификации и повышенная экспрессия MYC.
104. Способ по любому из пп. 98-103, отличающийся тем, что указанная раковая клетка является злокачественной.
105. Способ по любому из пп. 98-103, отличающийся тем, что указанная раковая клетка представляет собой гематологическую раковую клетку.
106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что указанное гематологическое раковое заболевание представляет собой В-клеточный острый лимфобластный лейкоз (В-ОЛЛ), Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ОЛЛ), острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), неходжкинскую лимфому, саркому, рак предстательной железы, аденоиднокистозную карциному (АКК) или немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ).
107. Способ по любому из пп. 98-102, отличающийся тем, что указанная опухолевая клетка происходит из солидной опухоли.
108. Способ по п. 106, отличающийся тем, что указанная солидная опухоль представляет собой карциному поджелудочной железы, карциномы желудка и пищеводно-желудочного перехода, НМРЛ или саркому.
109. Способ по пп. 107 или 108, дополнительно включающий приведение опухолевой клетки в контакт со средством нацеленной терапии.
110. Способ по п. 109, отличающийся тем, что указанное средство нацеленной терапии представляет собой ингибитор BCL2.
111. Способ по п. 110, отличающийся тем, что указанный ингибитор BCL2 представляет собой венетоклакс.
112. Способ по любому из пп. 109-111, отличающийся тем, что происходит полная регрессия опухоли.

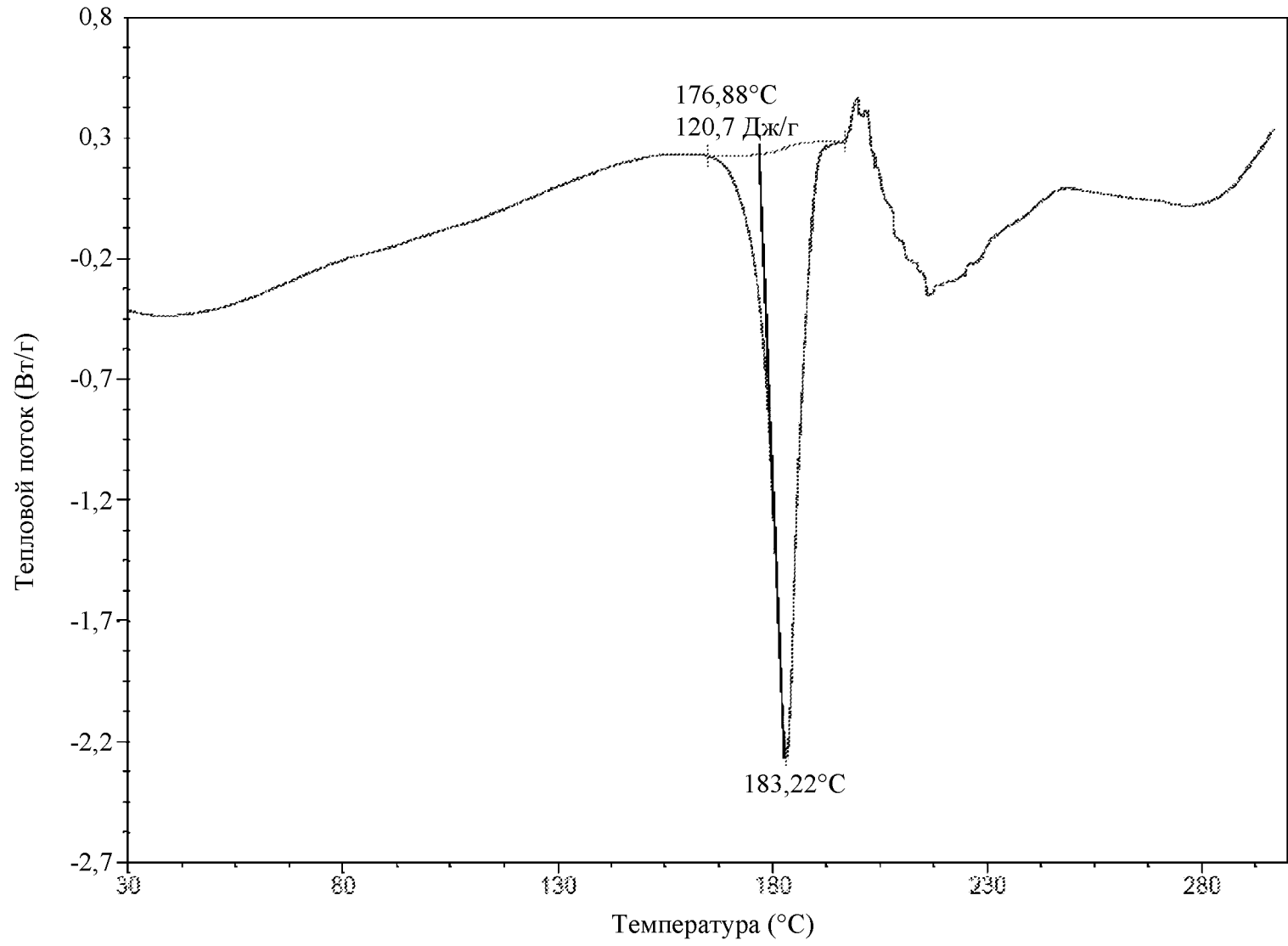
Фиг. 1



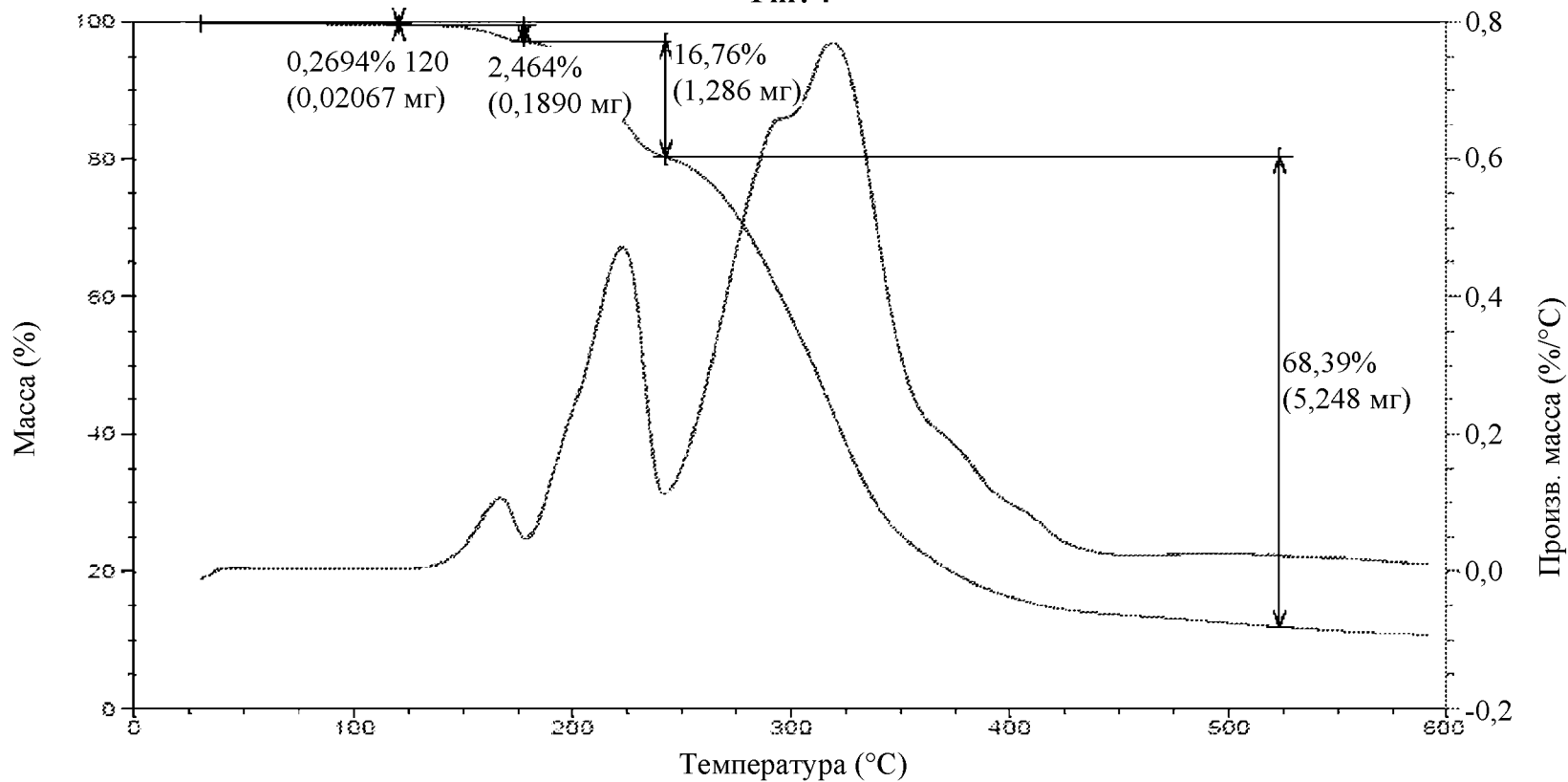
Фиг. 2



Фиг. 3

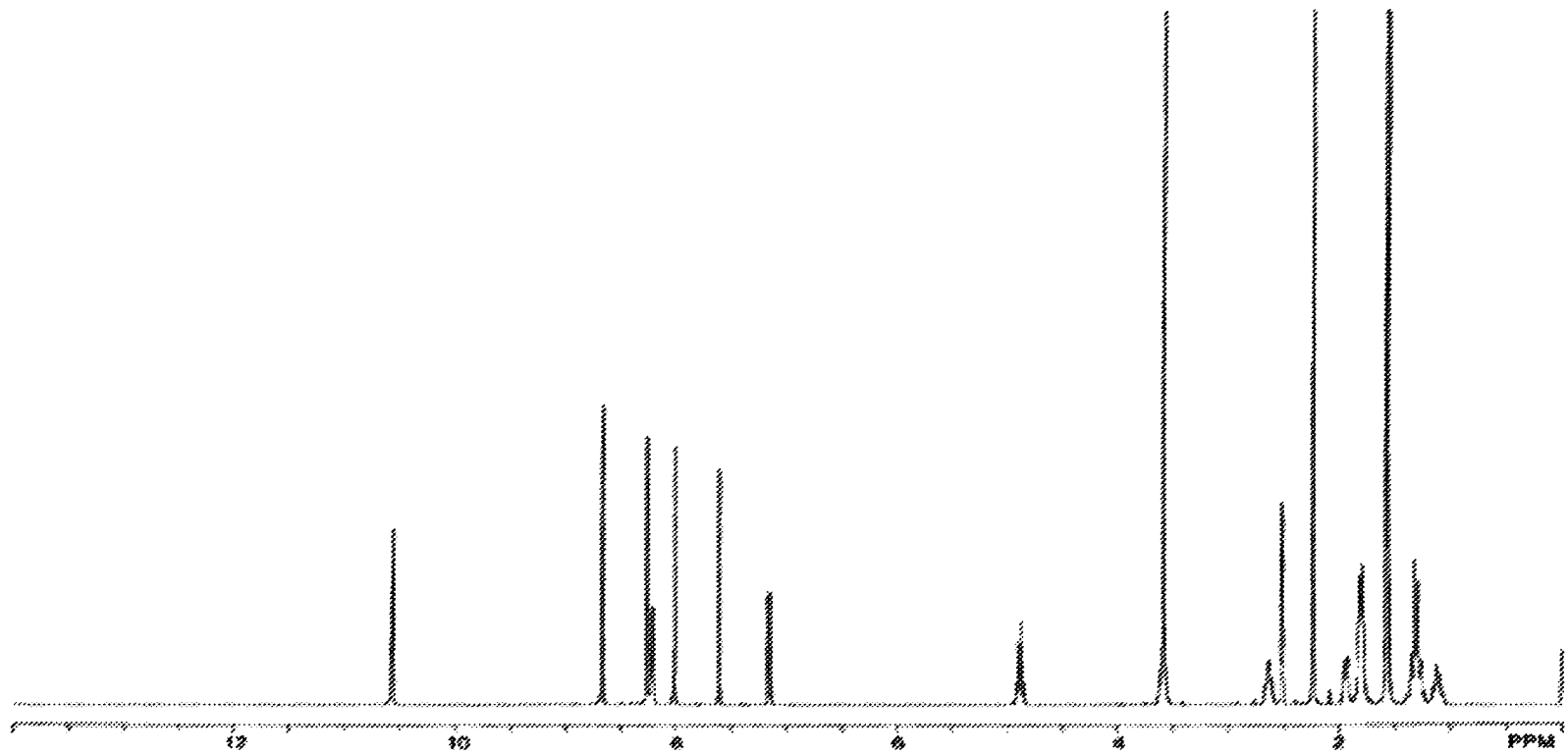


Фиг. 4

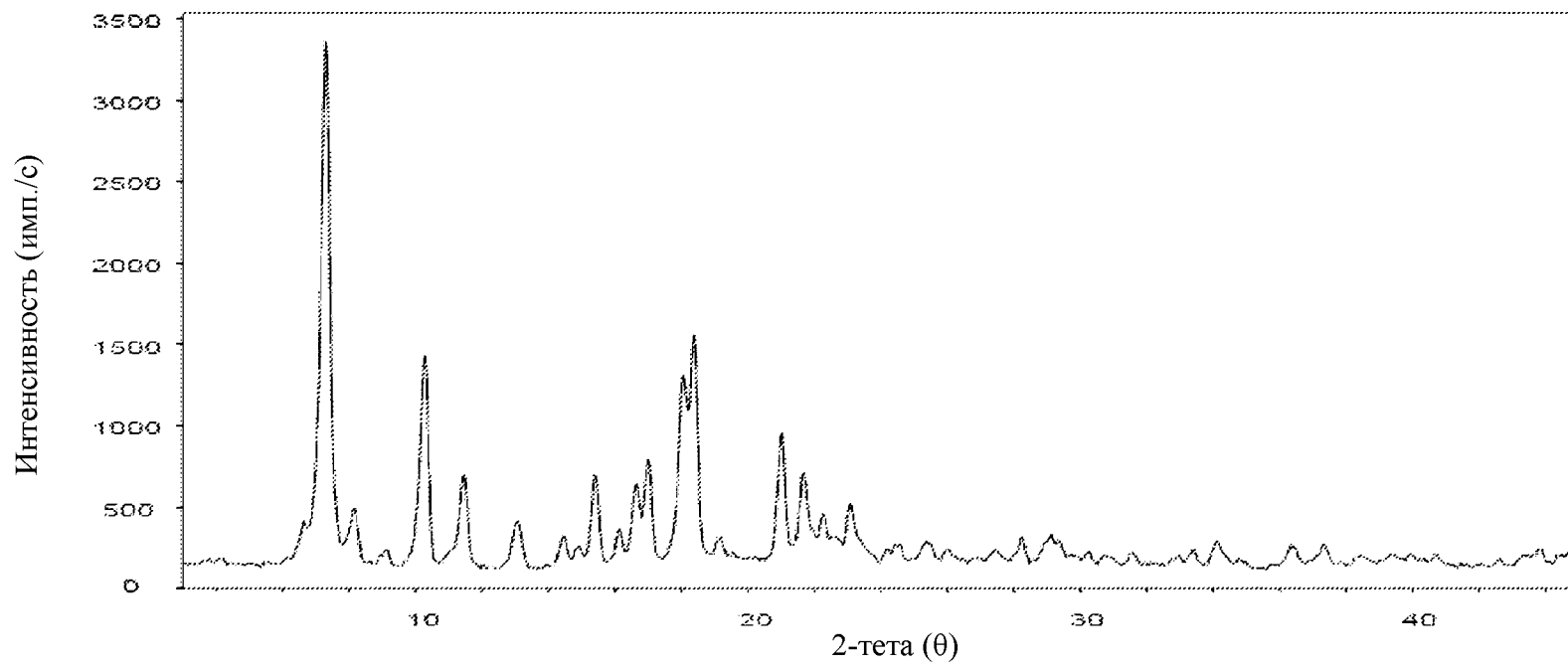


L

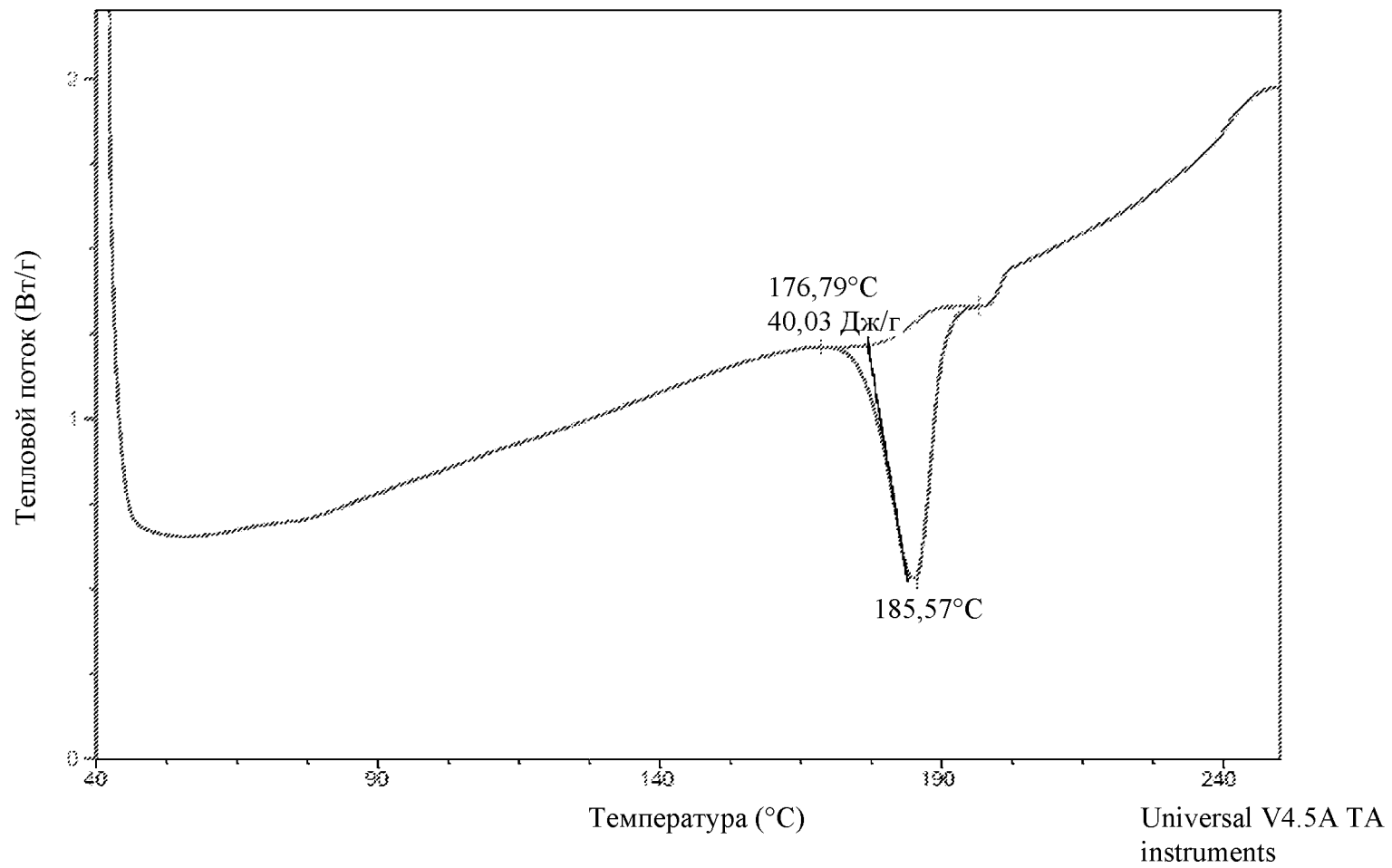
Фиг. 5



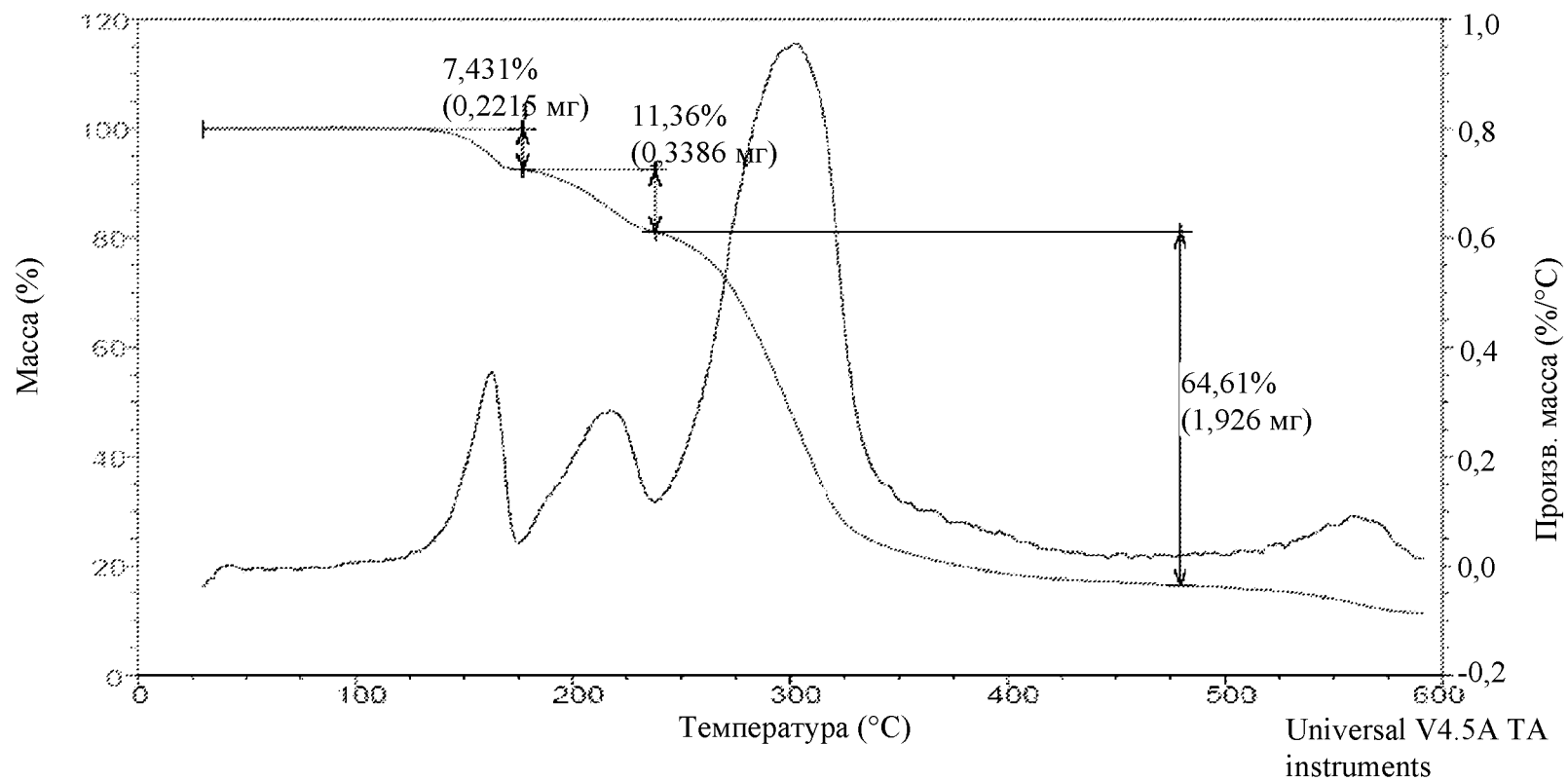
Фиг. 6



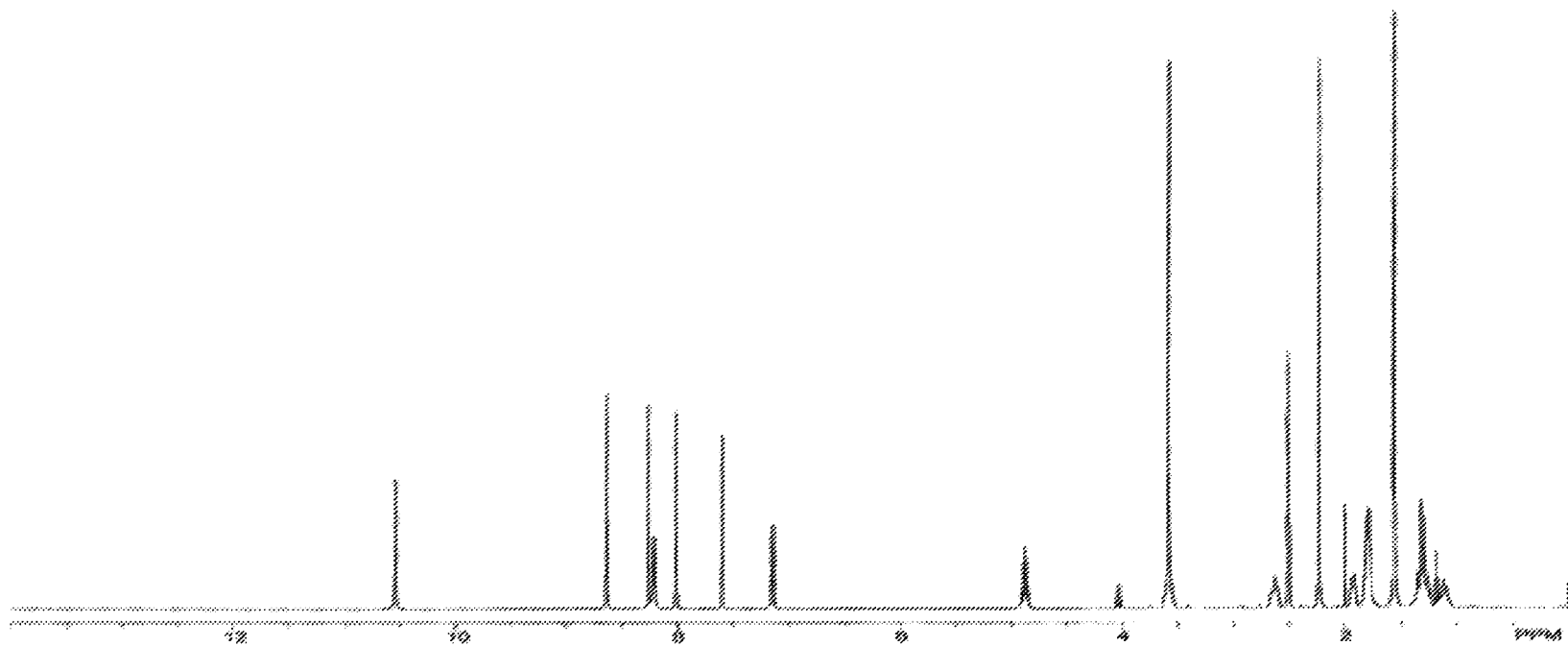
Фиг. 7



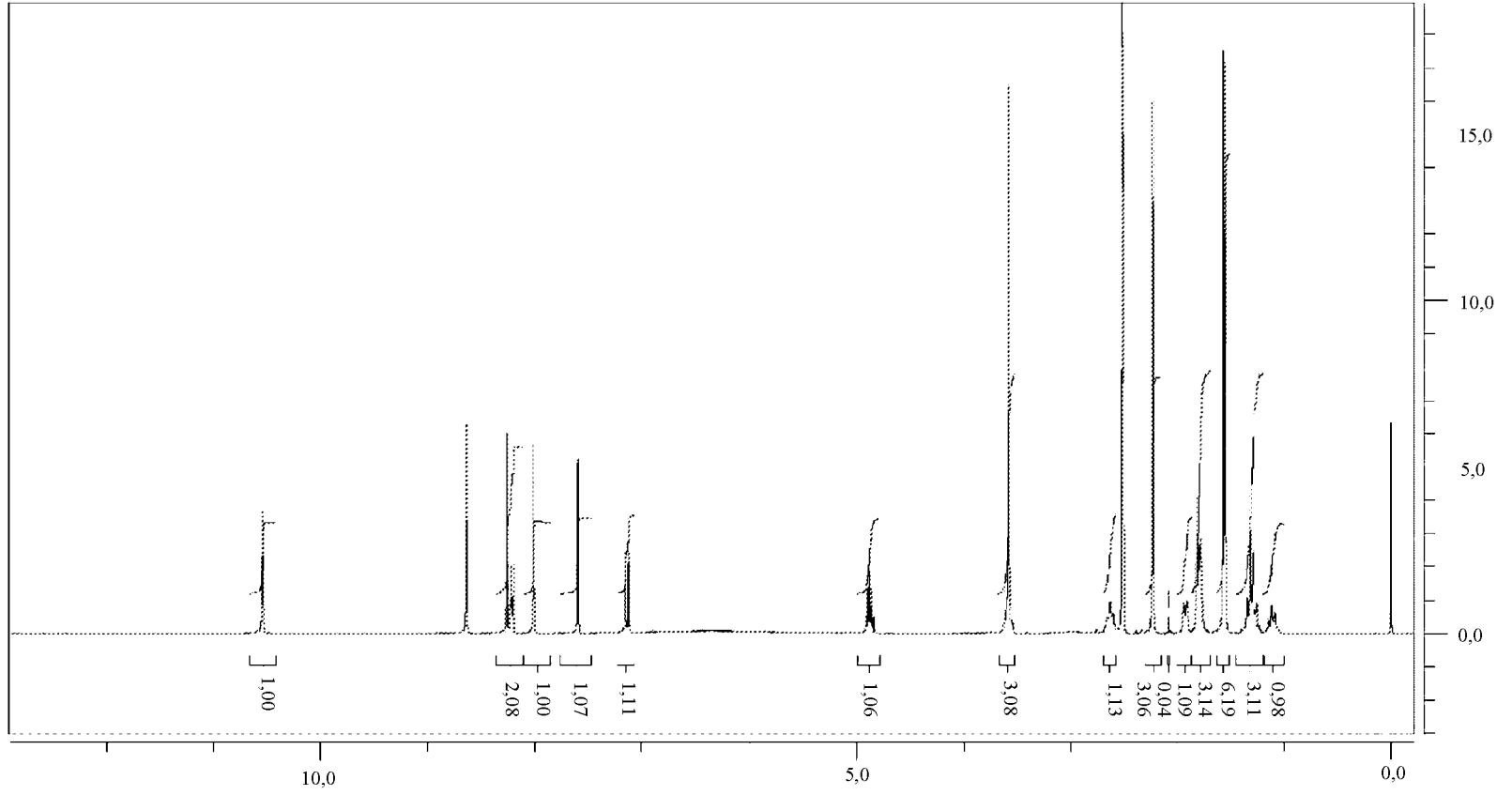
Фиг. 8



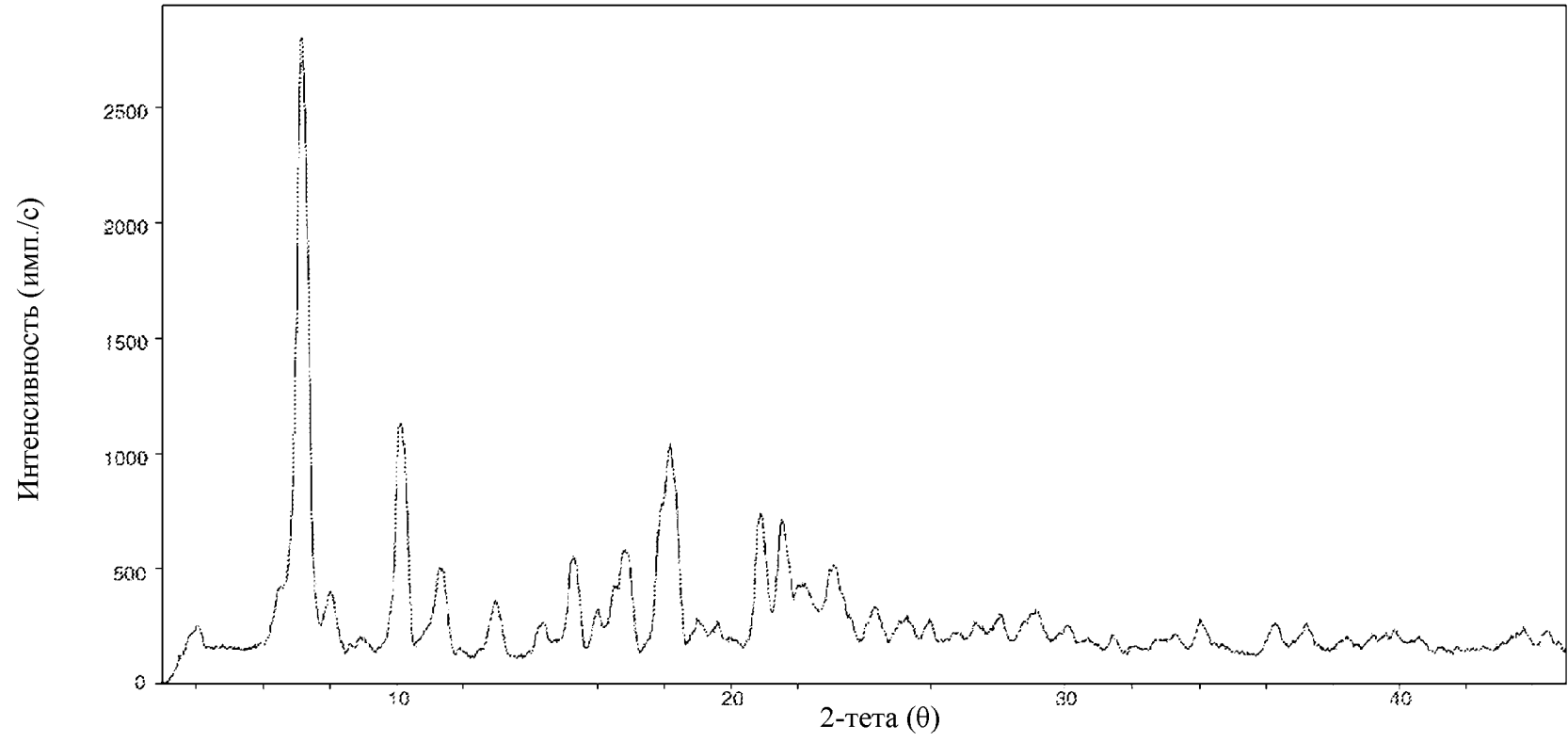
Фиг. 9



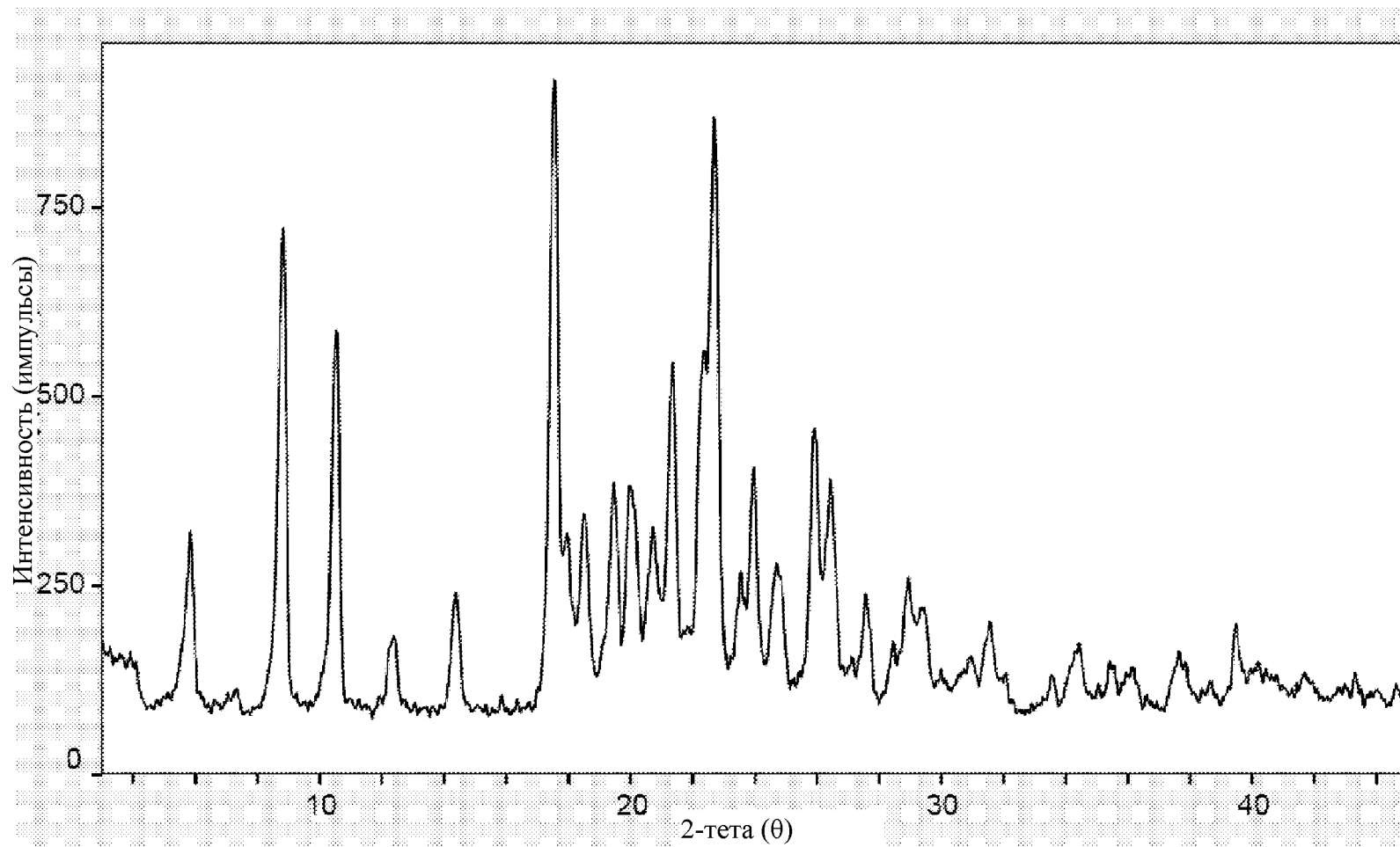
Фиг. 10



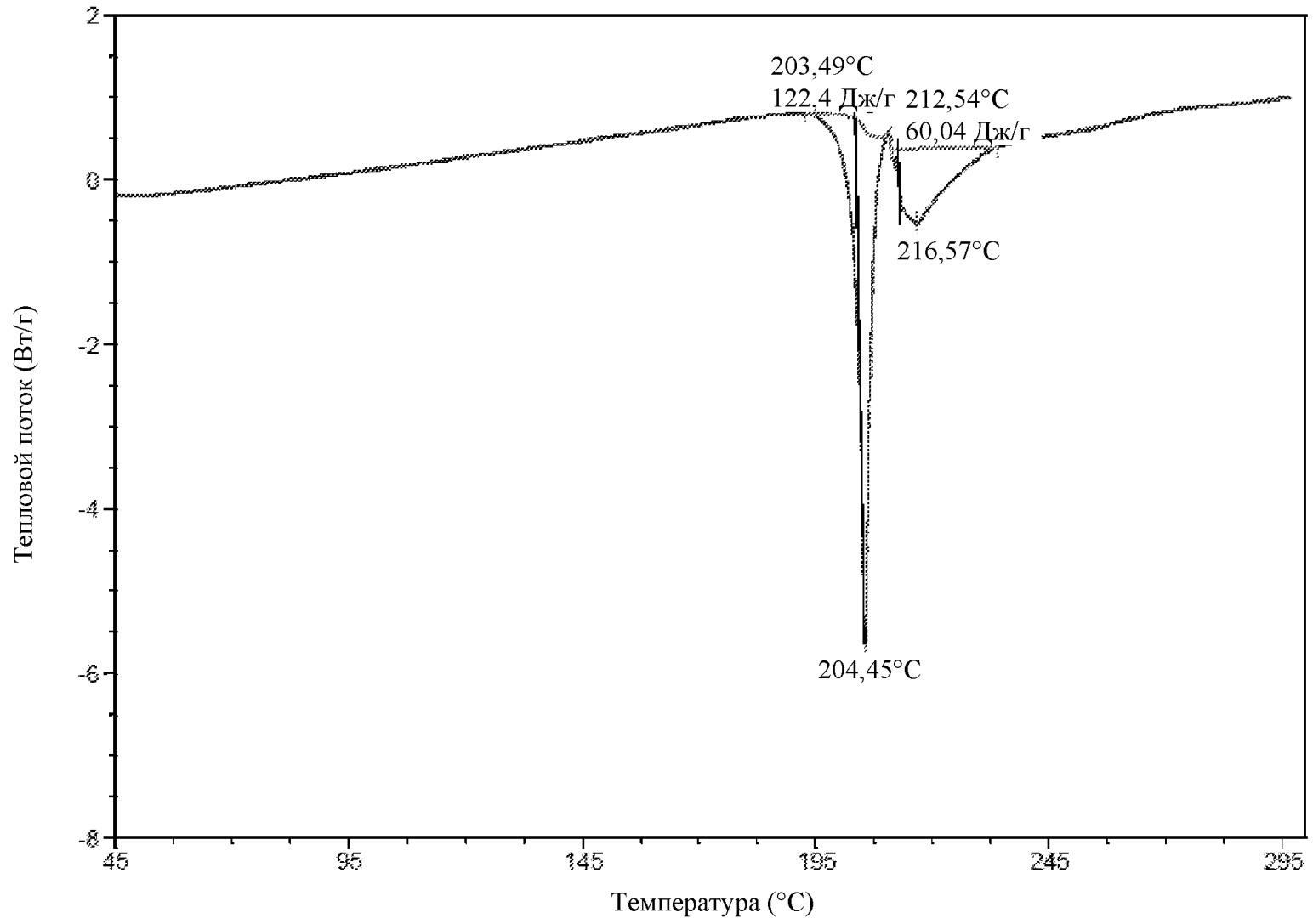
Фиг. 11



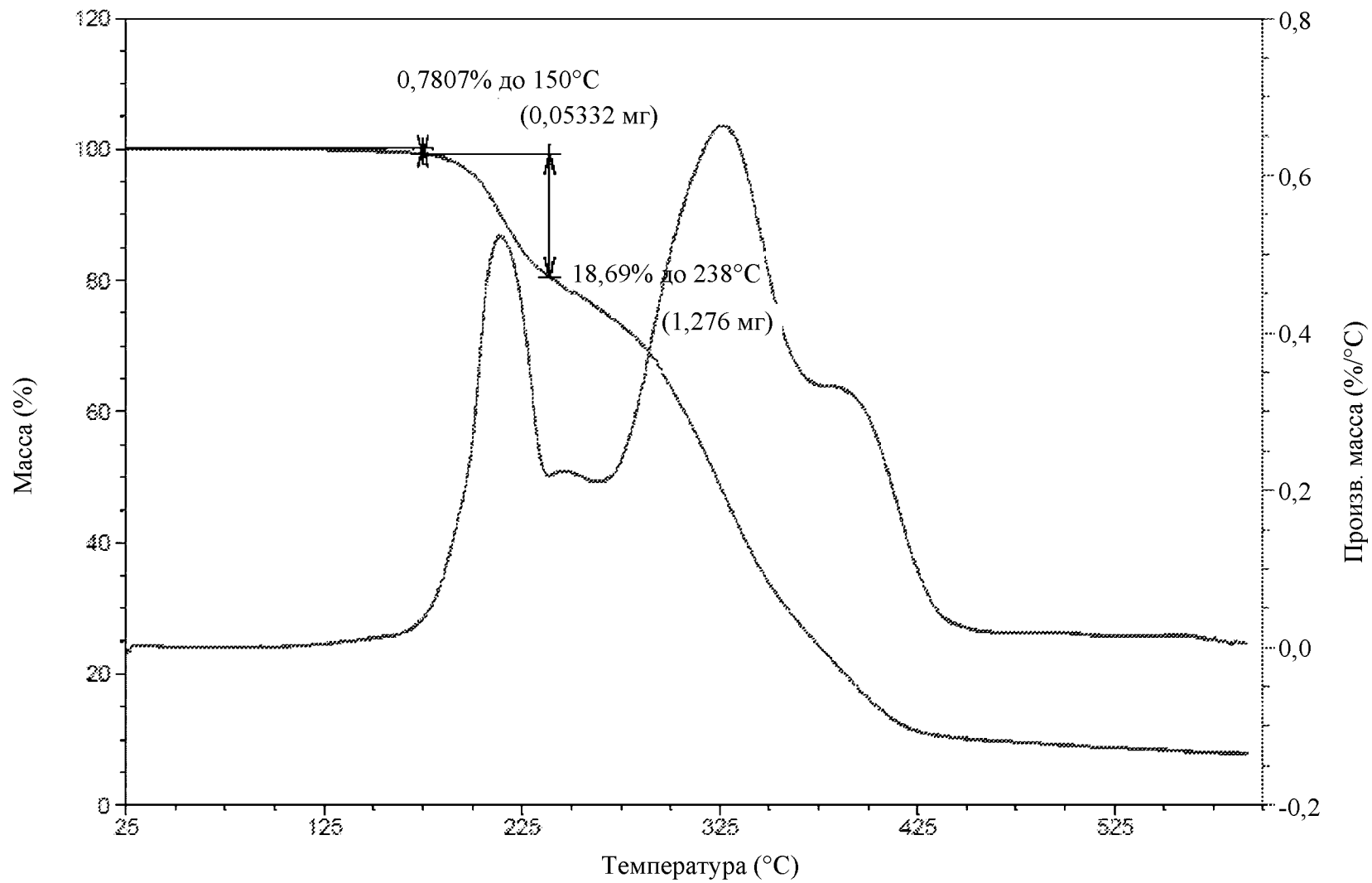
Фиг. 12



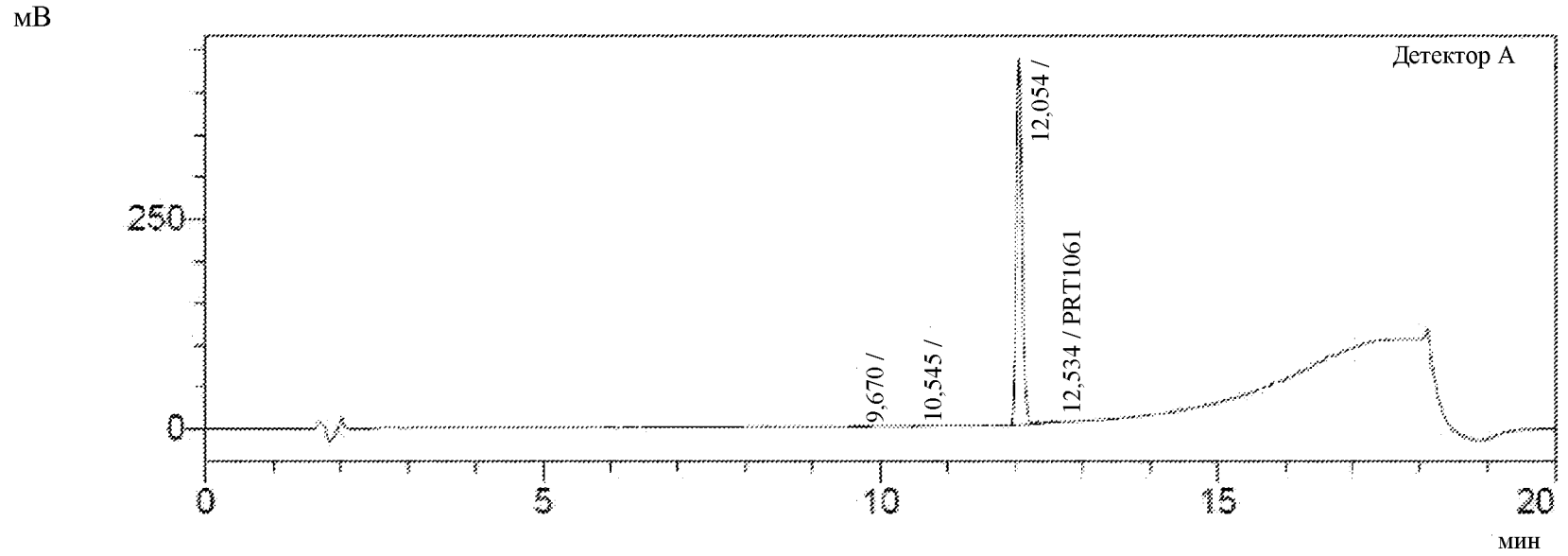
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15

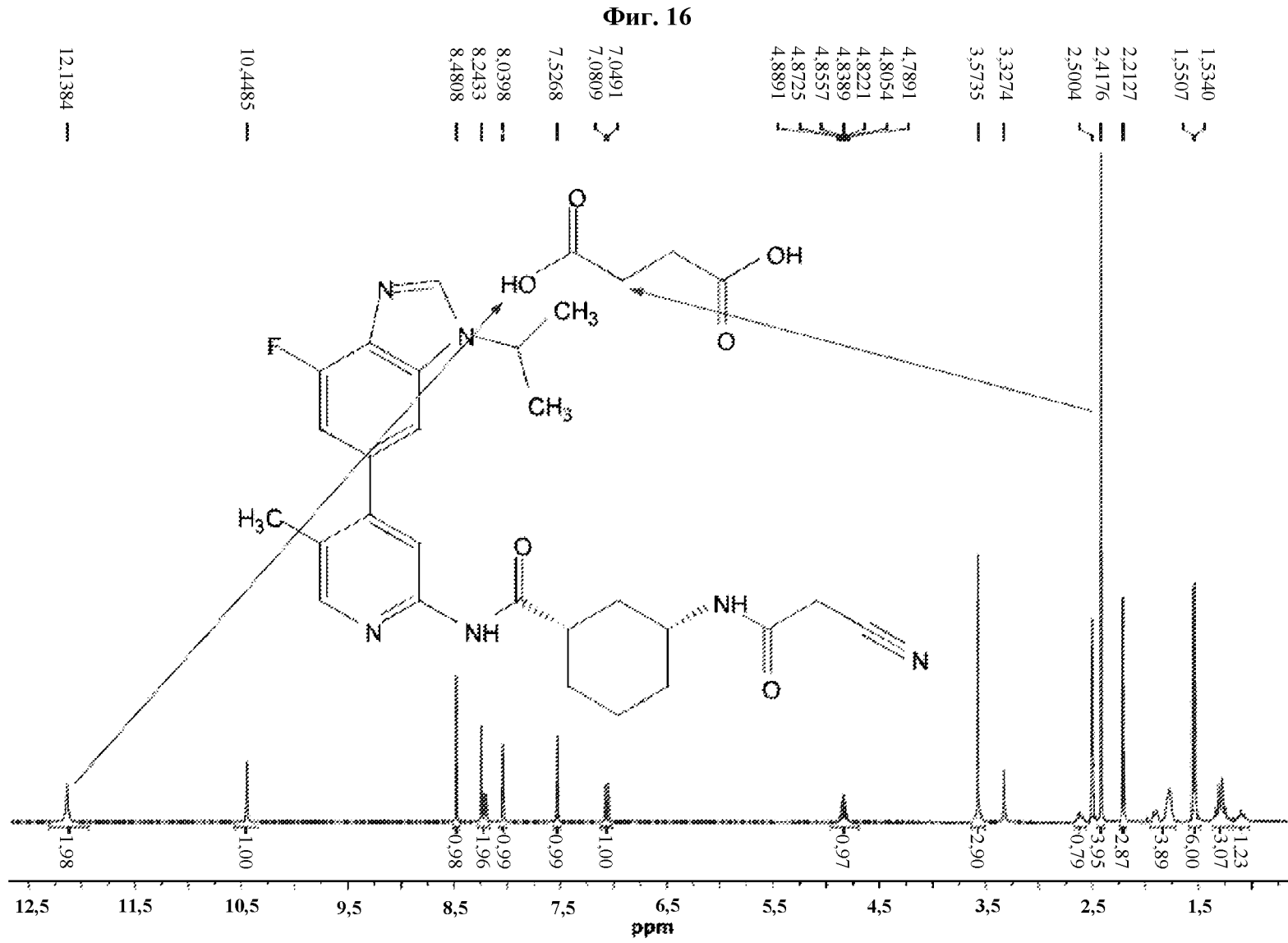


1 детектор А/236 нм

Таблица пиков

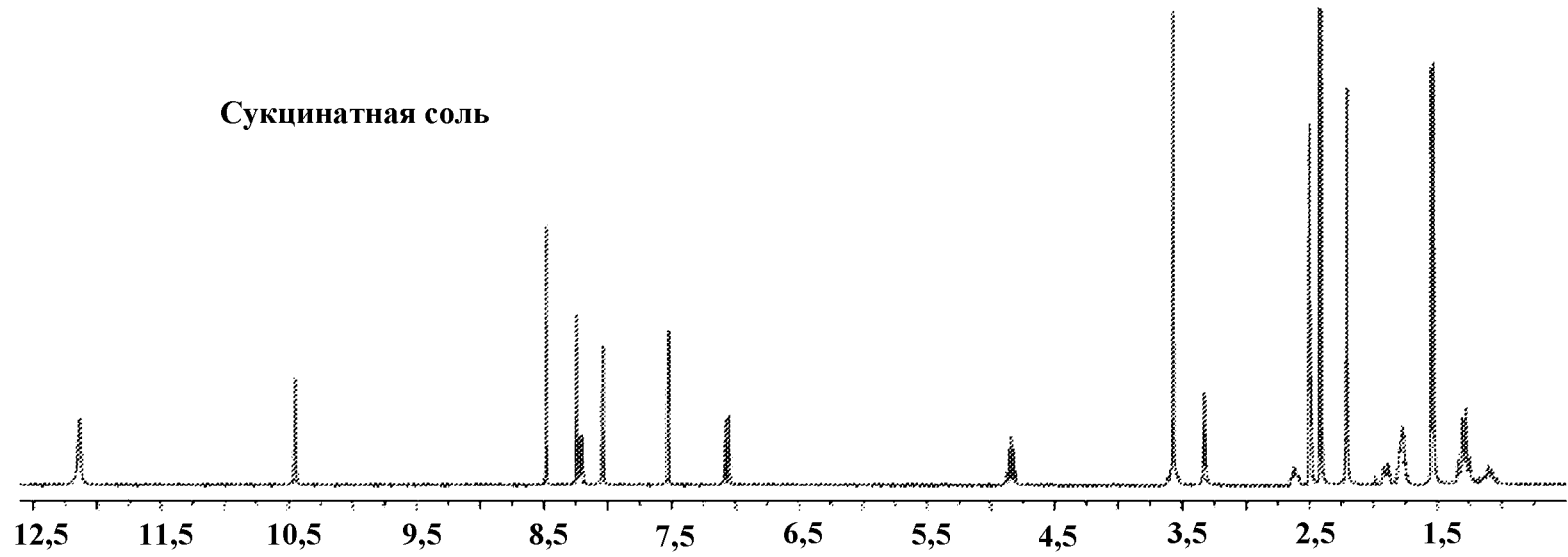
Детектор А 236 нм

№ пика	Вр. удерж.	RRT	Площадь	Площадь, %	Высота
1	9,670	---	3570	0,139	489
2	10,545	---	1619	0,063	312
3	12,054	---	2556150	99,223	436248
4	12,534	---	14828	0,576	1724
Всего			2576167	100,000	438773

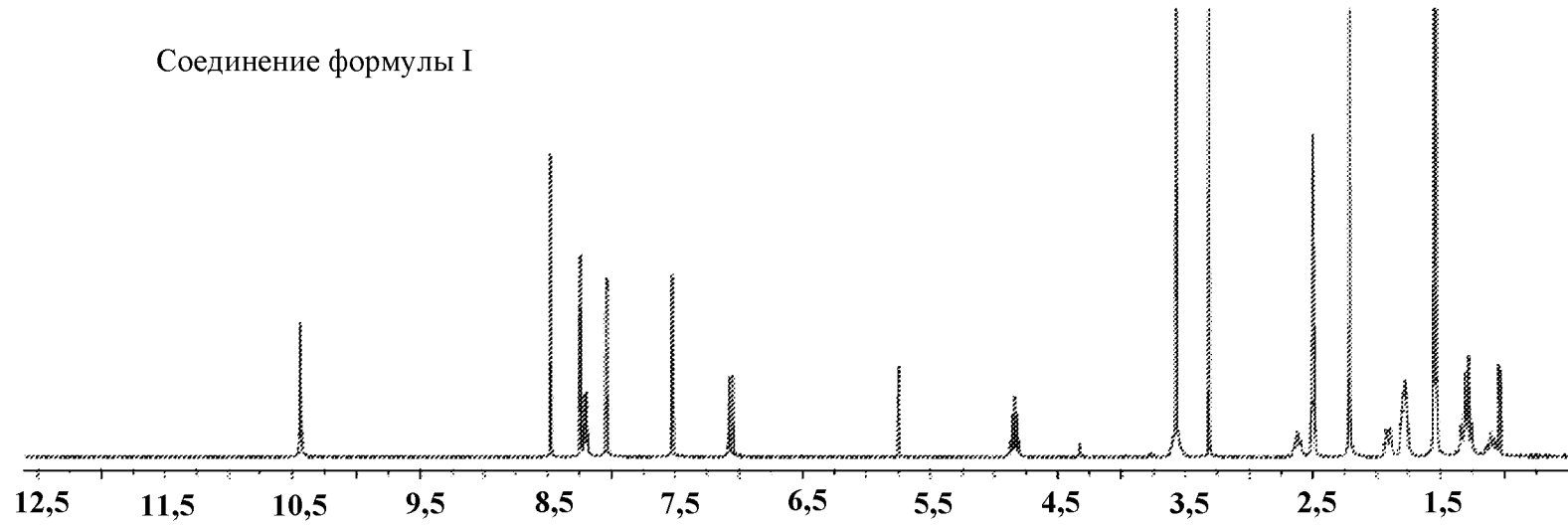


Фиг. 17

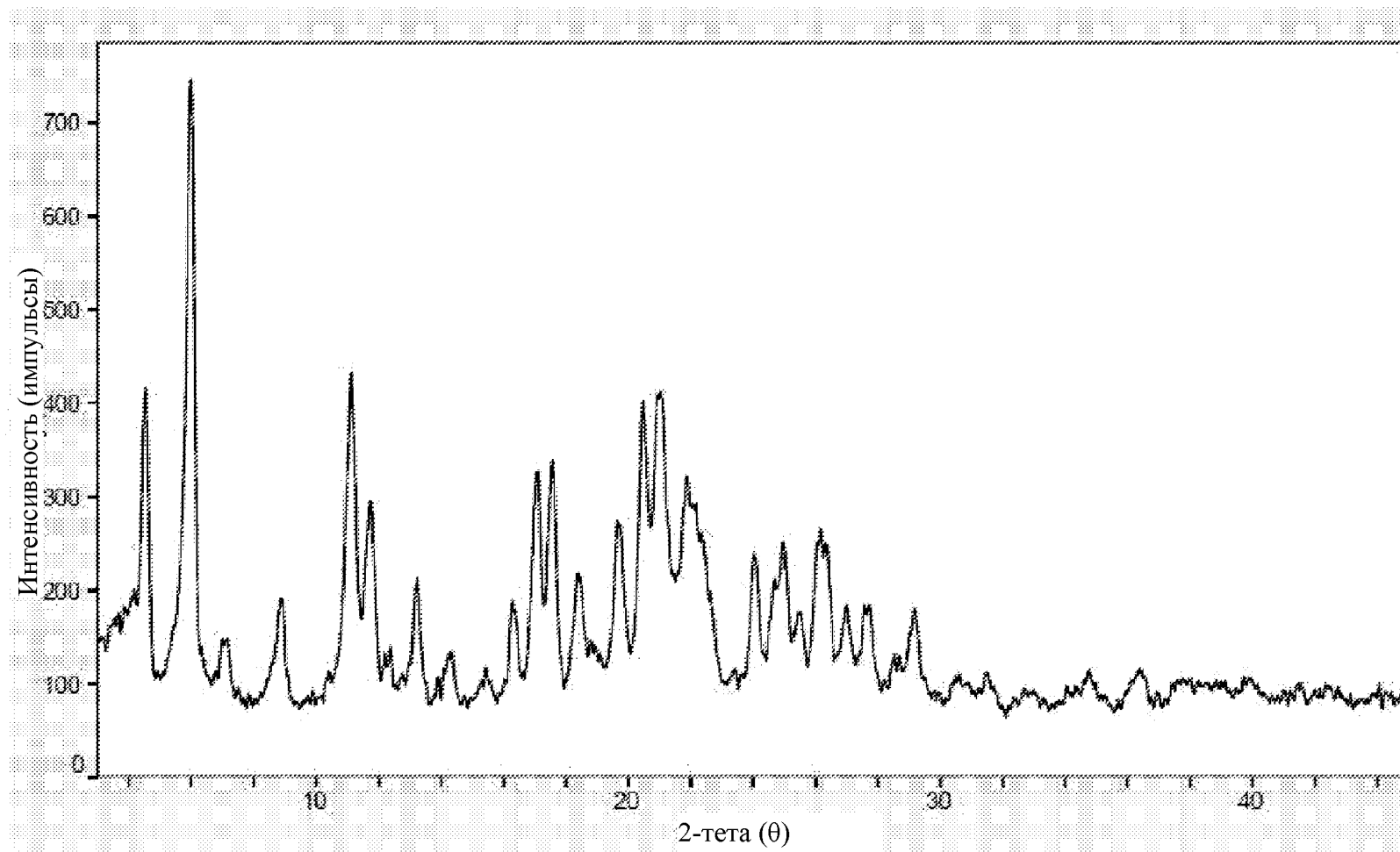
Сукцинатная соль



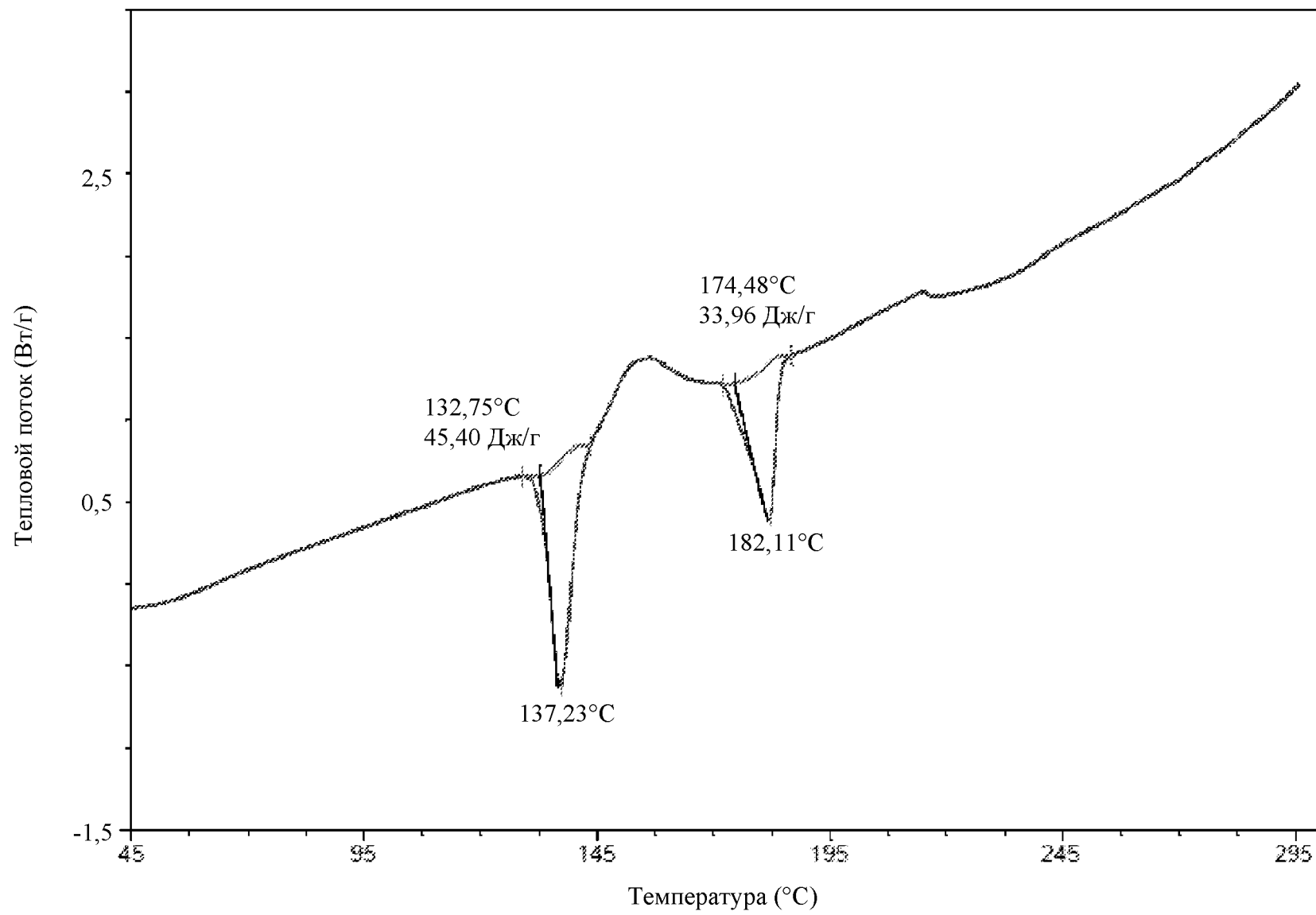
Соединение формулы I



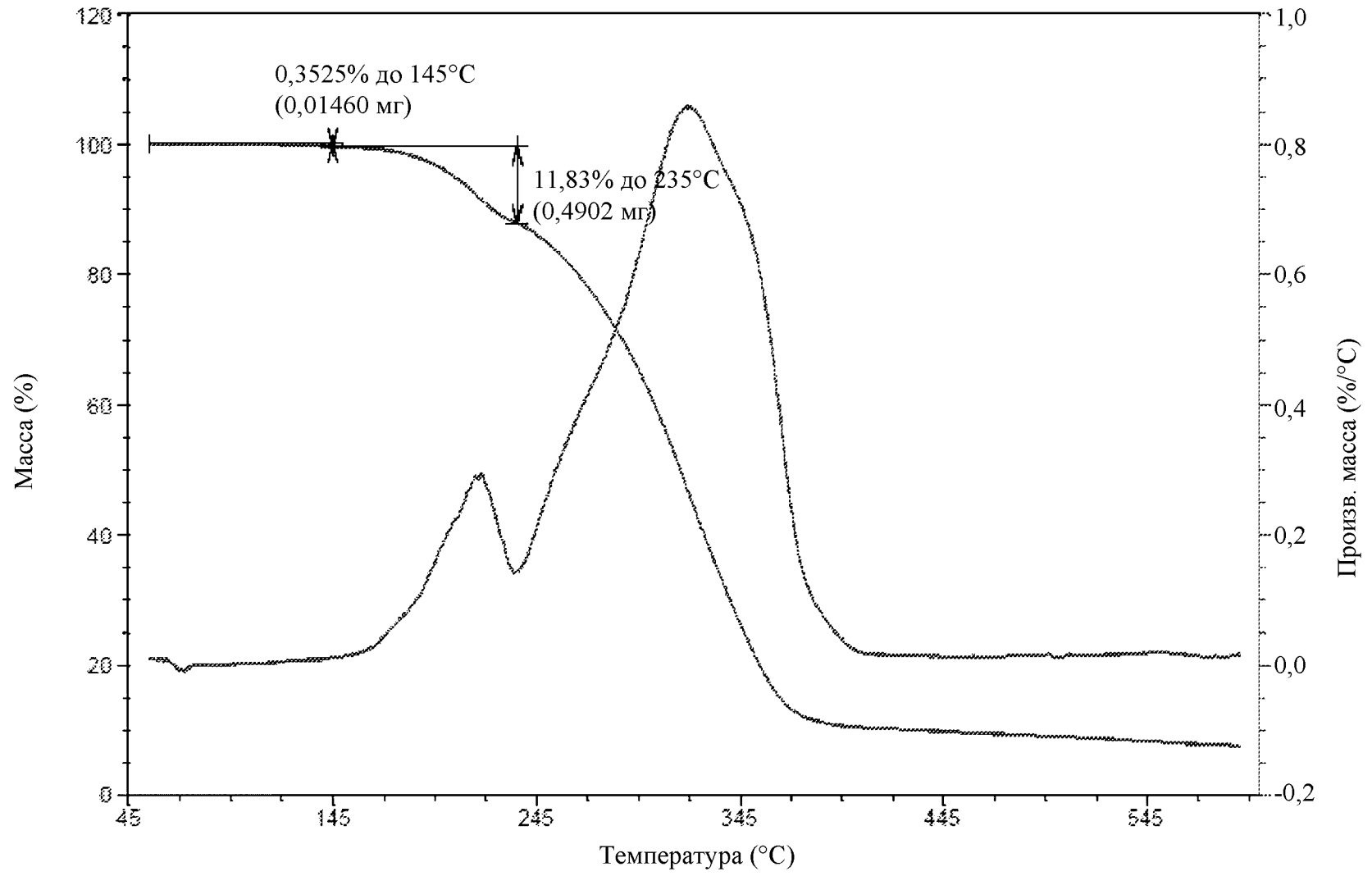
Фиг. 18



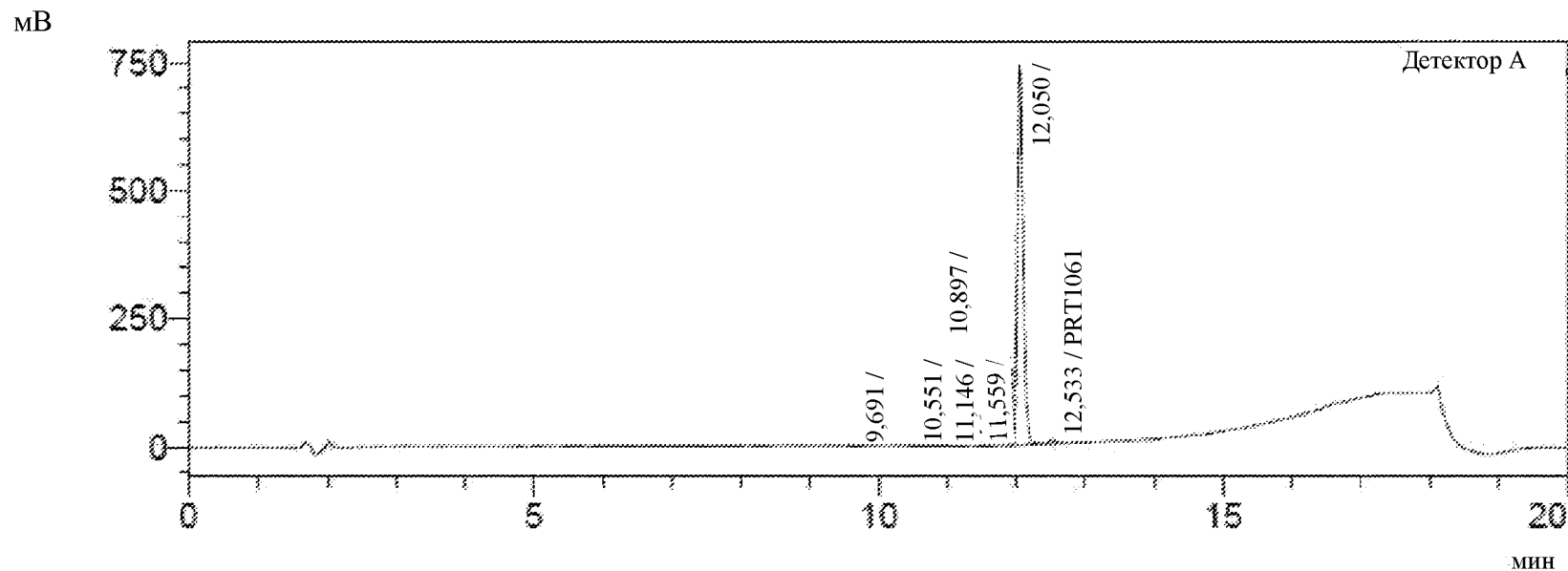
Фиг. 19



Фиг. 20



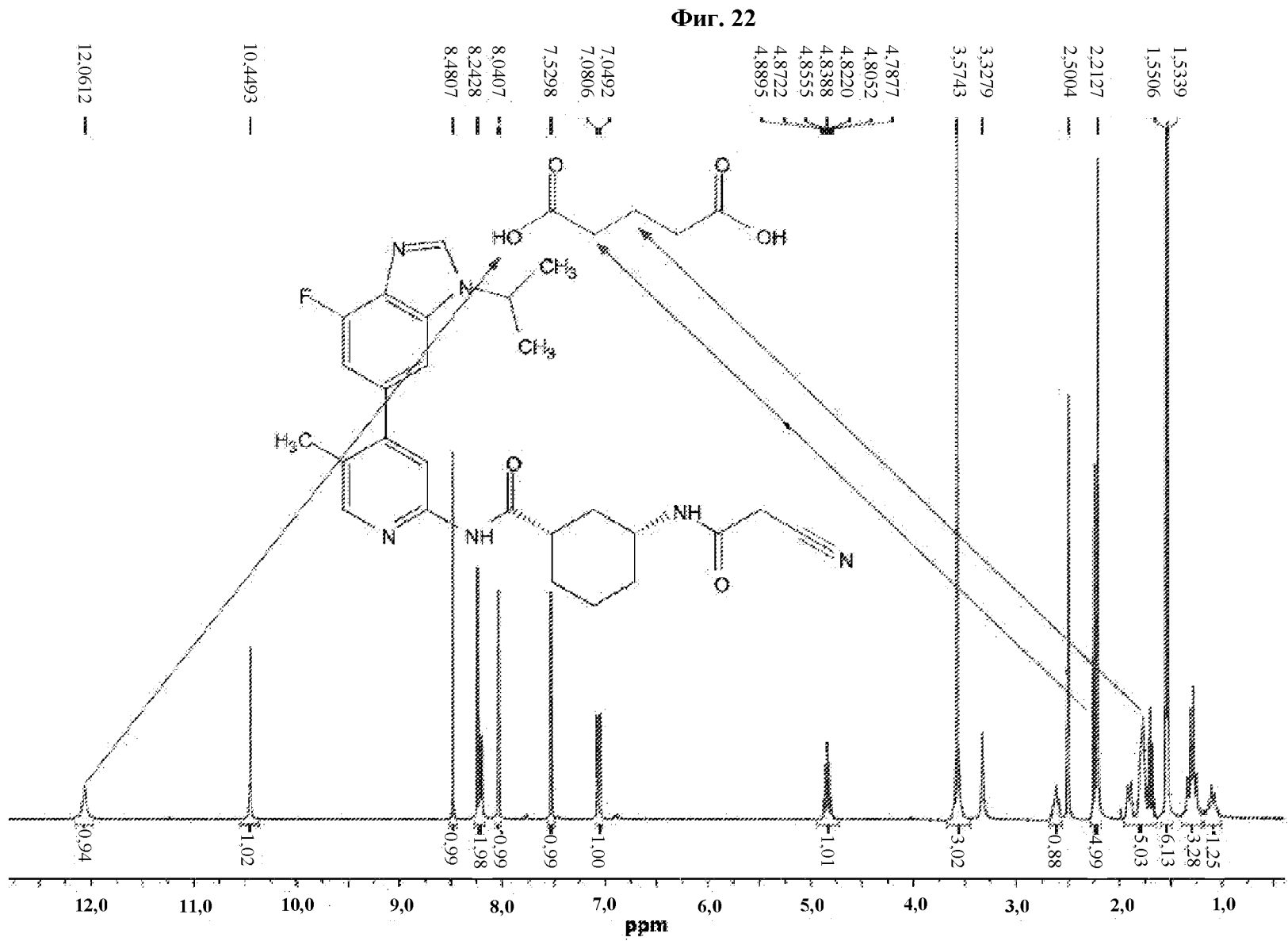
Фиг. 21



1 детектор А/236 нм

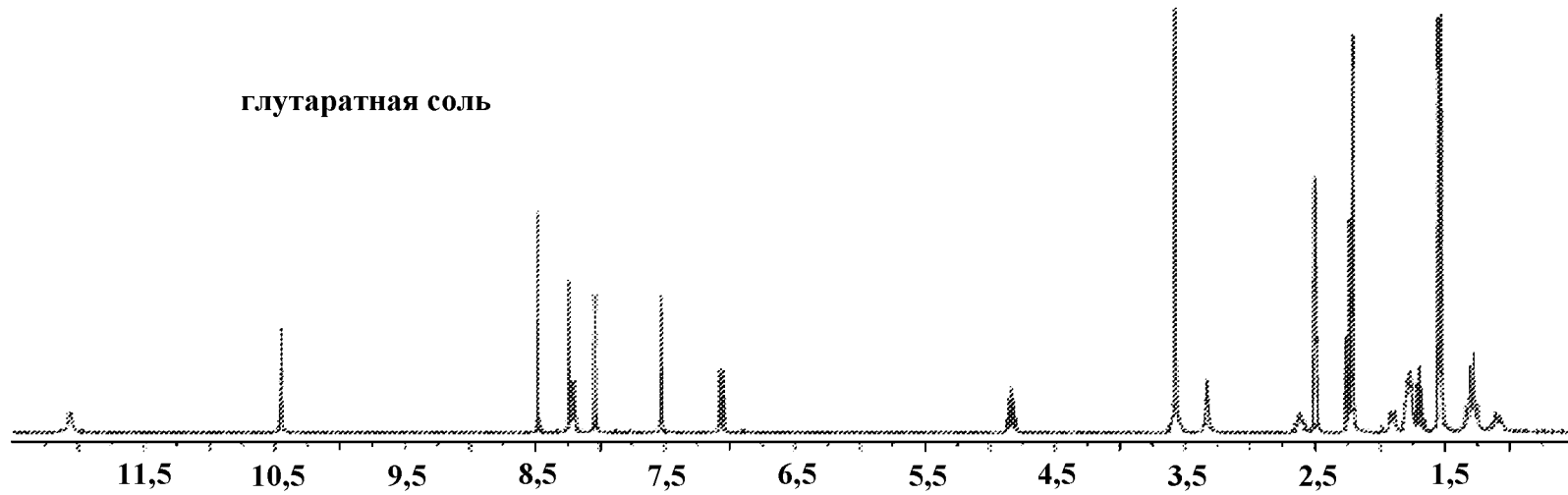
Таблица пиков

Детектор А 236 нм						
№ пика	Вр. удерж.	RRT	Площадь	Площадь, %	Высота	
1	9.691	--	679	0.015	98	
2	10.551	--	2660	0.059	503	
3	10.897	--	1697	0.038	151	
4	11.146	--	656	0.012	102	
5	11.559	--	1003	0.022	193	
6	12.050	--	4486304	99.039	743103	
7	12.533	--	36763	0.815	6698	
Всего			4509663	100.000	750847	

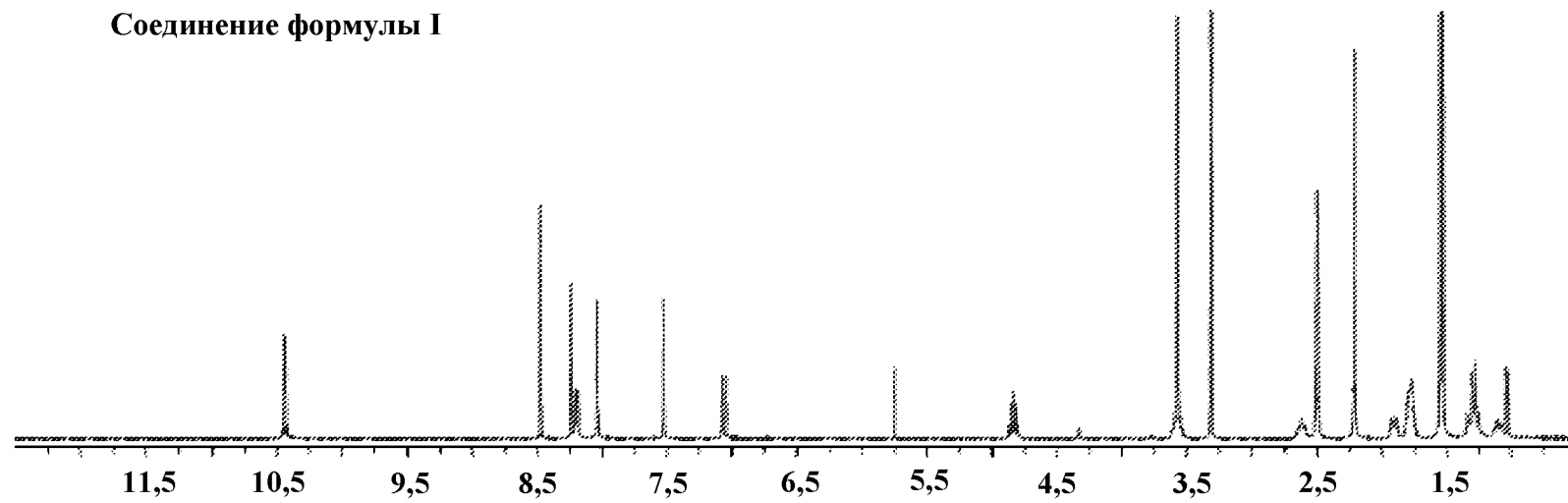


Фиг. 23

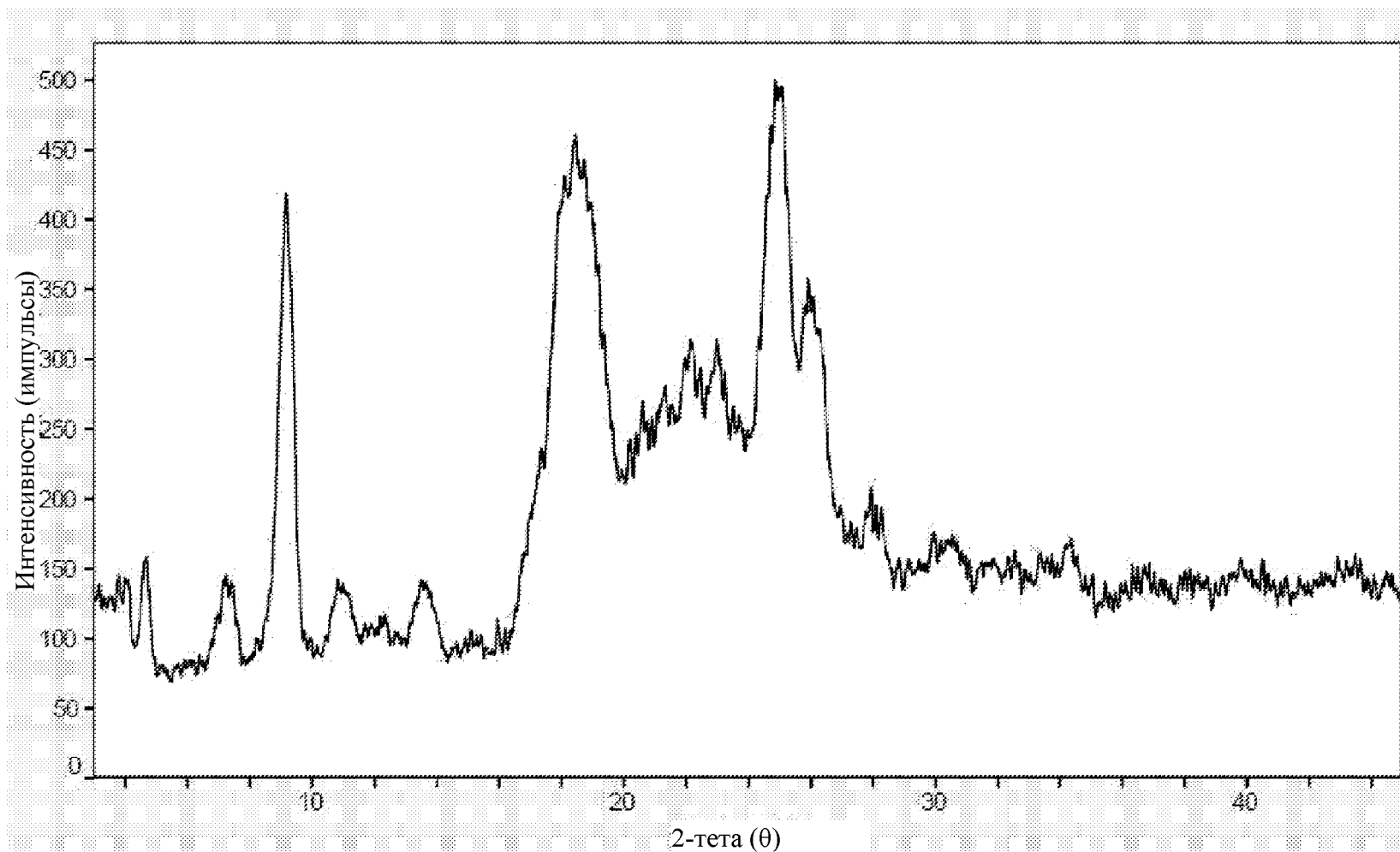
глутаратная соль



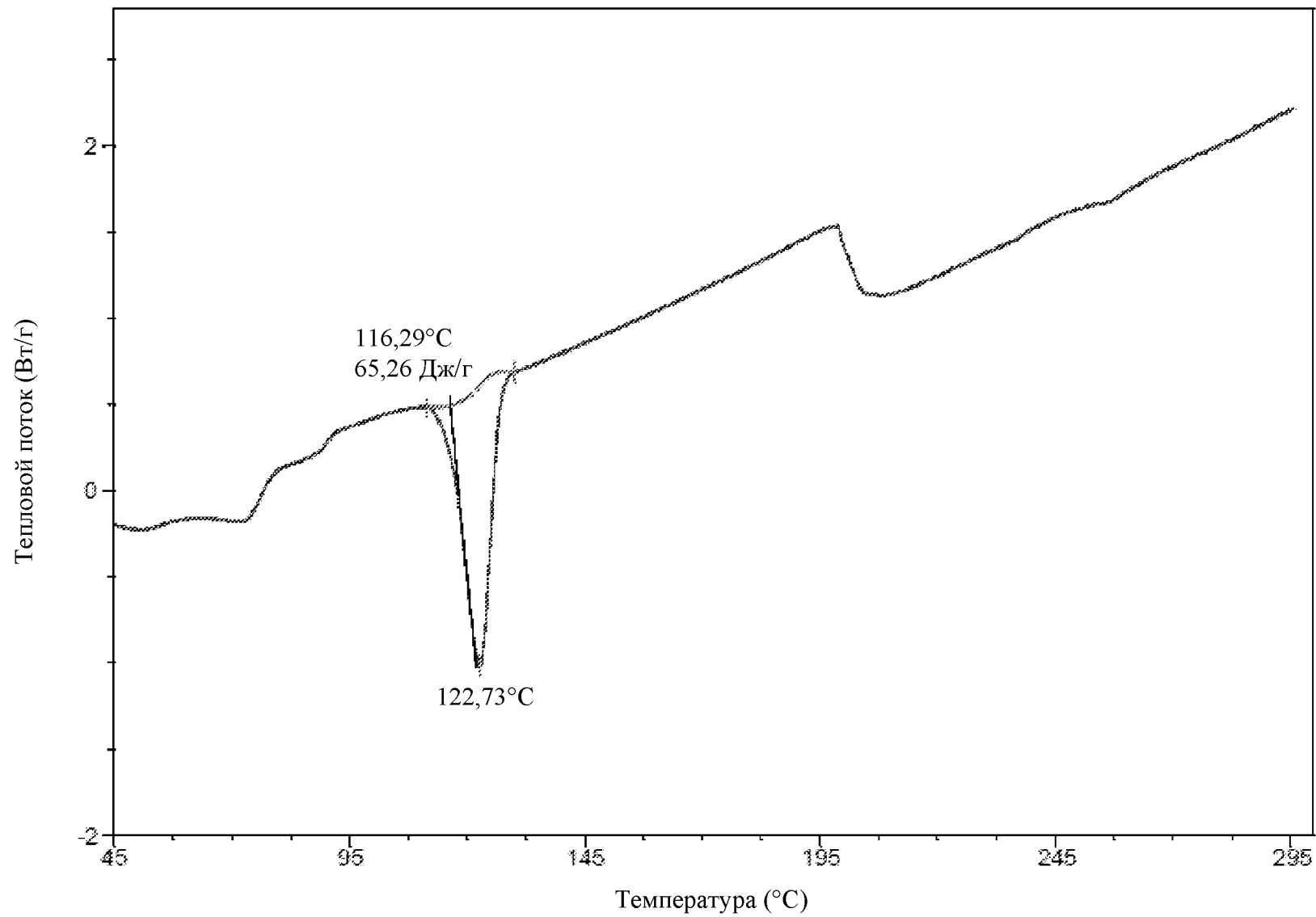
Соединение формулы I



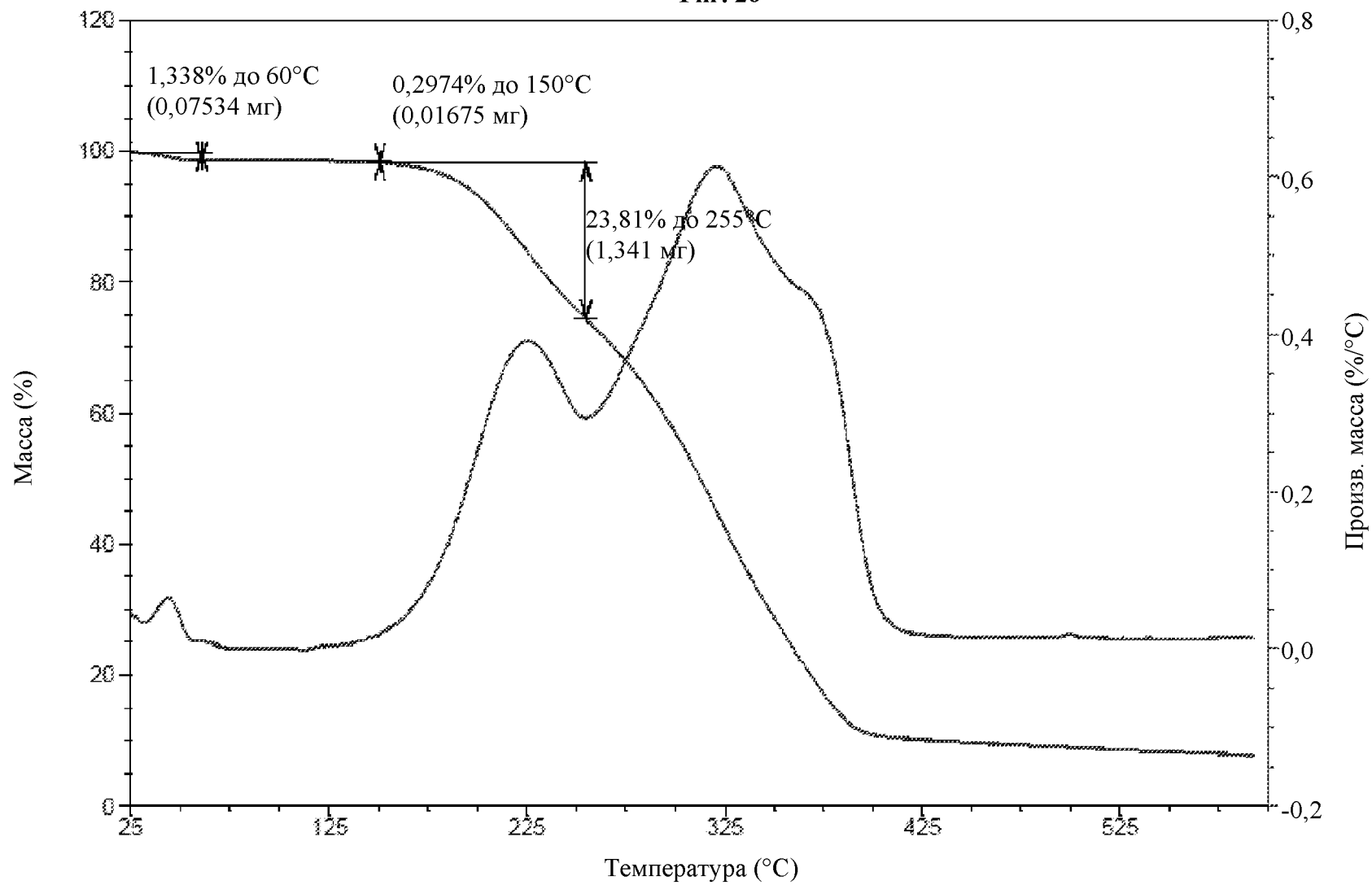
Фиг. 24



Фиг. 25

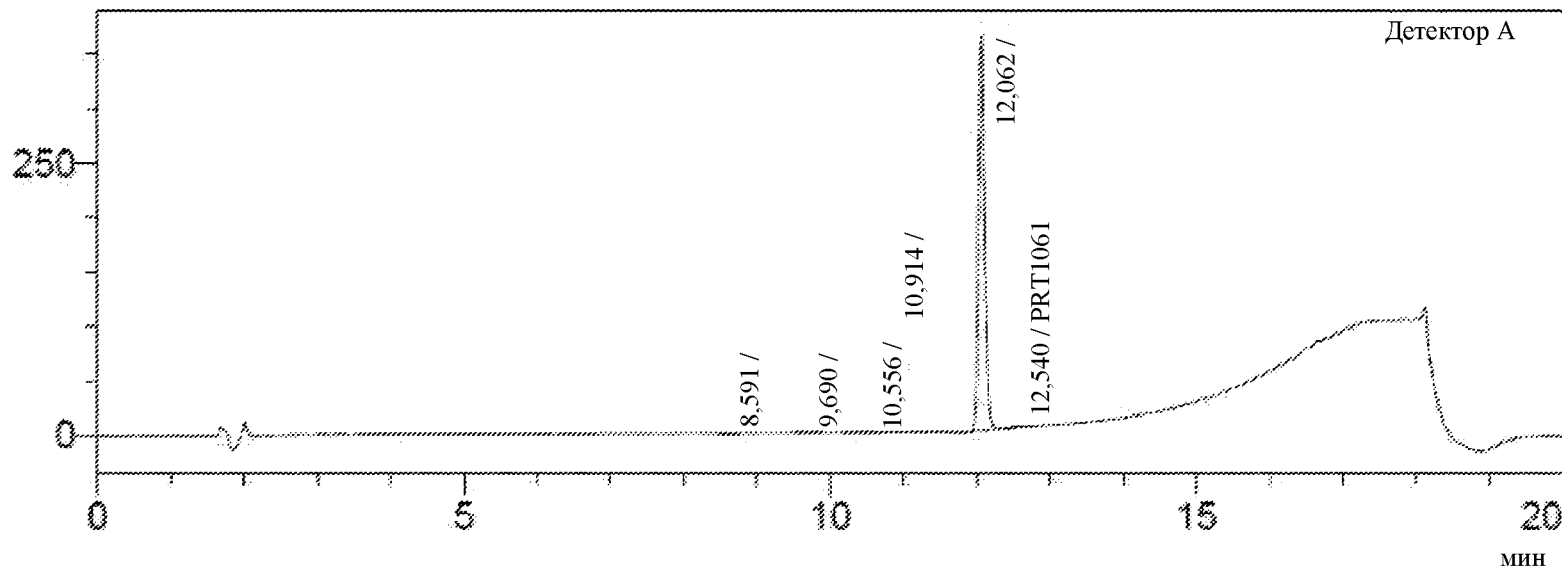


Фиг. 26



Фиг. 27

мВ

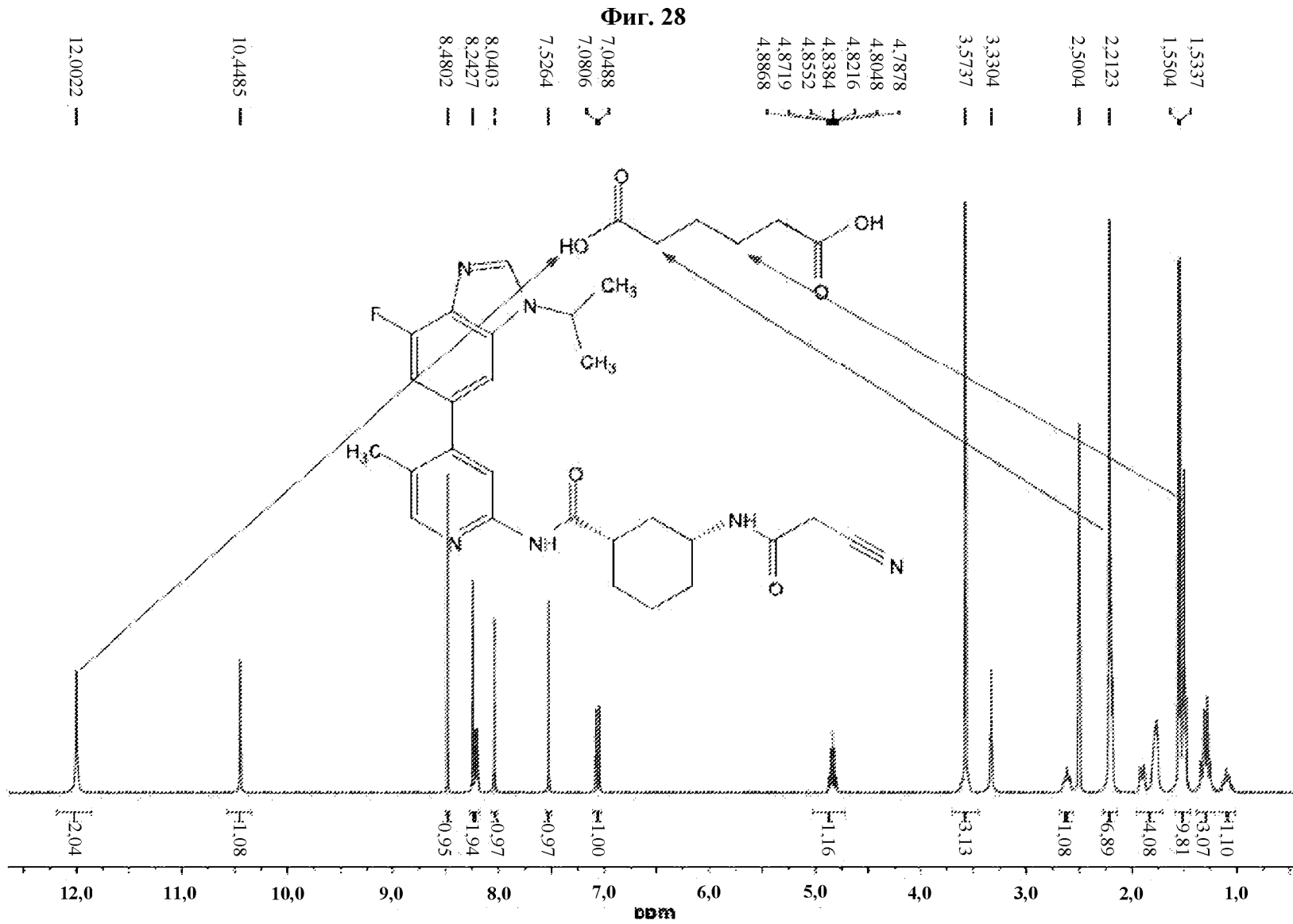


1 детектор А/236 нм

Таблица пиков

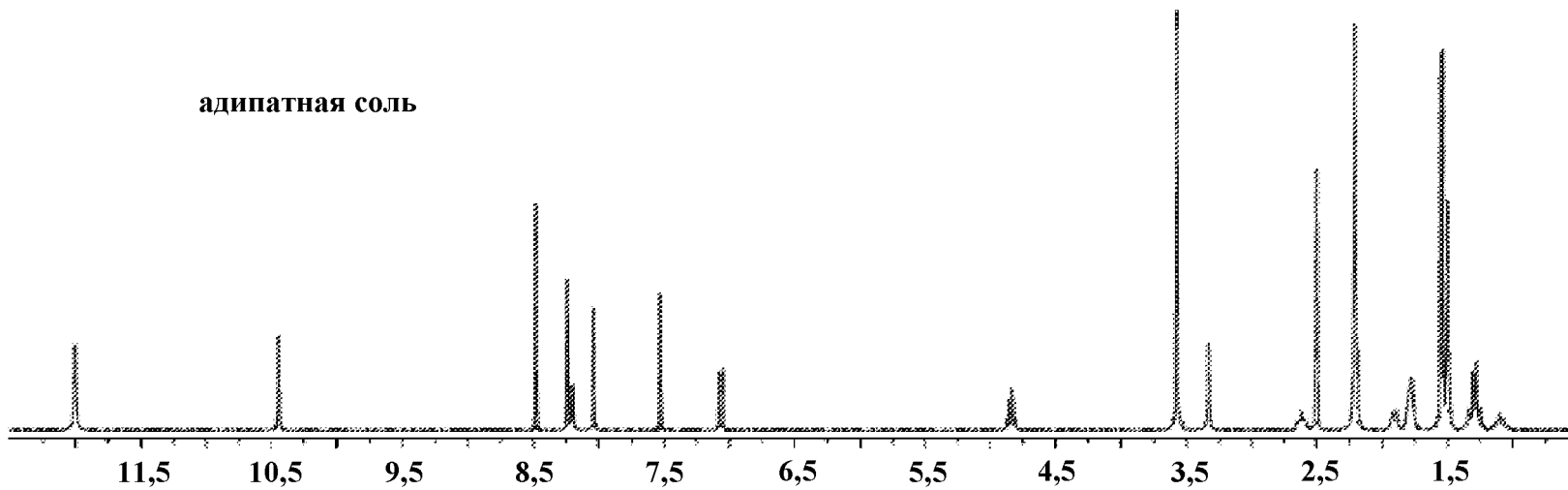
Детектор А 236 нм

№ пика	Вр. удерж.	RRT	Площадь	Площадь, %	Высота
1	8,591	--	982	0,046	171
2	9,690	--	1537	0,072	174
3	10,556	--	1633	0,077	173
4	10,914	--	1011	0,047	93
5	12,062	--	2118875	99,178	363098
6	12,540	--	12383	0,580	1237
Всего			2134220	100,000	364947

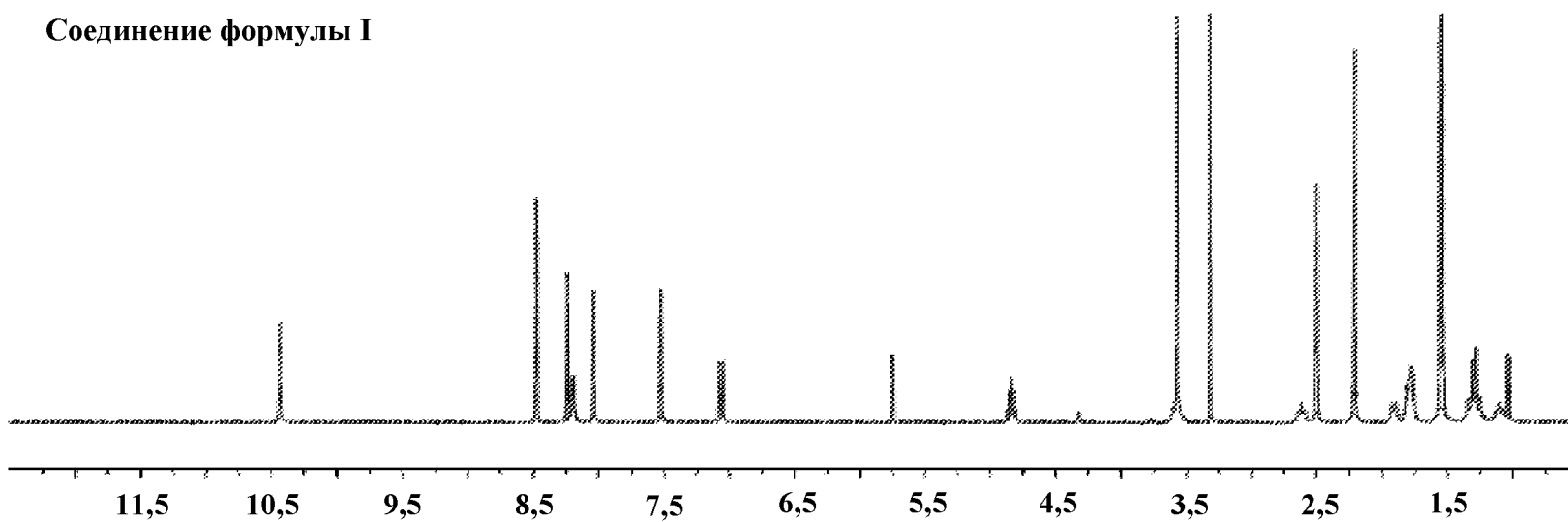


Фиг. 29

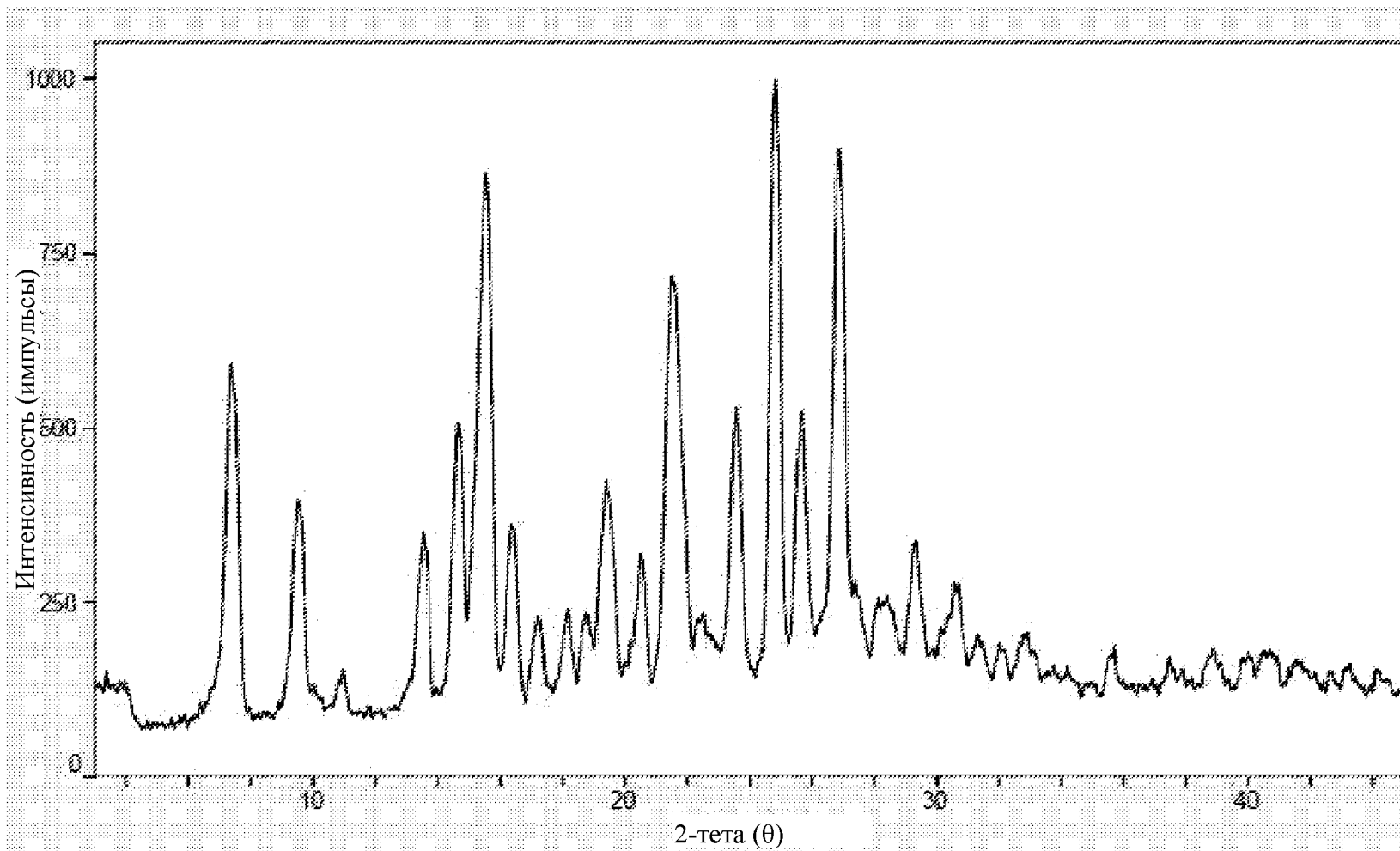
адипатная соль



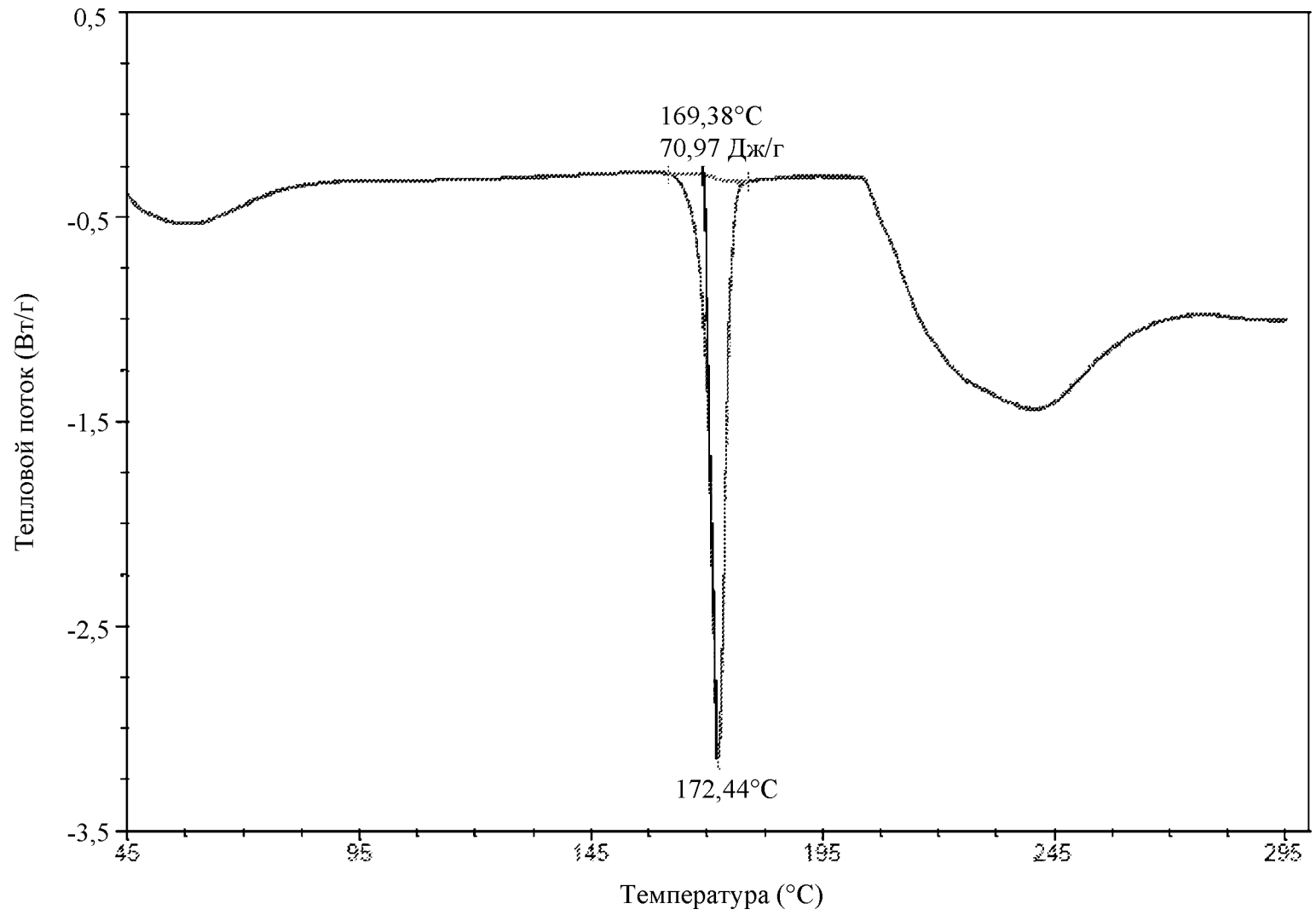
Соединение формулы I



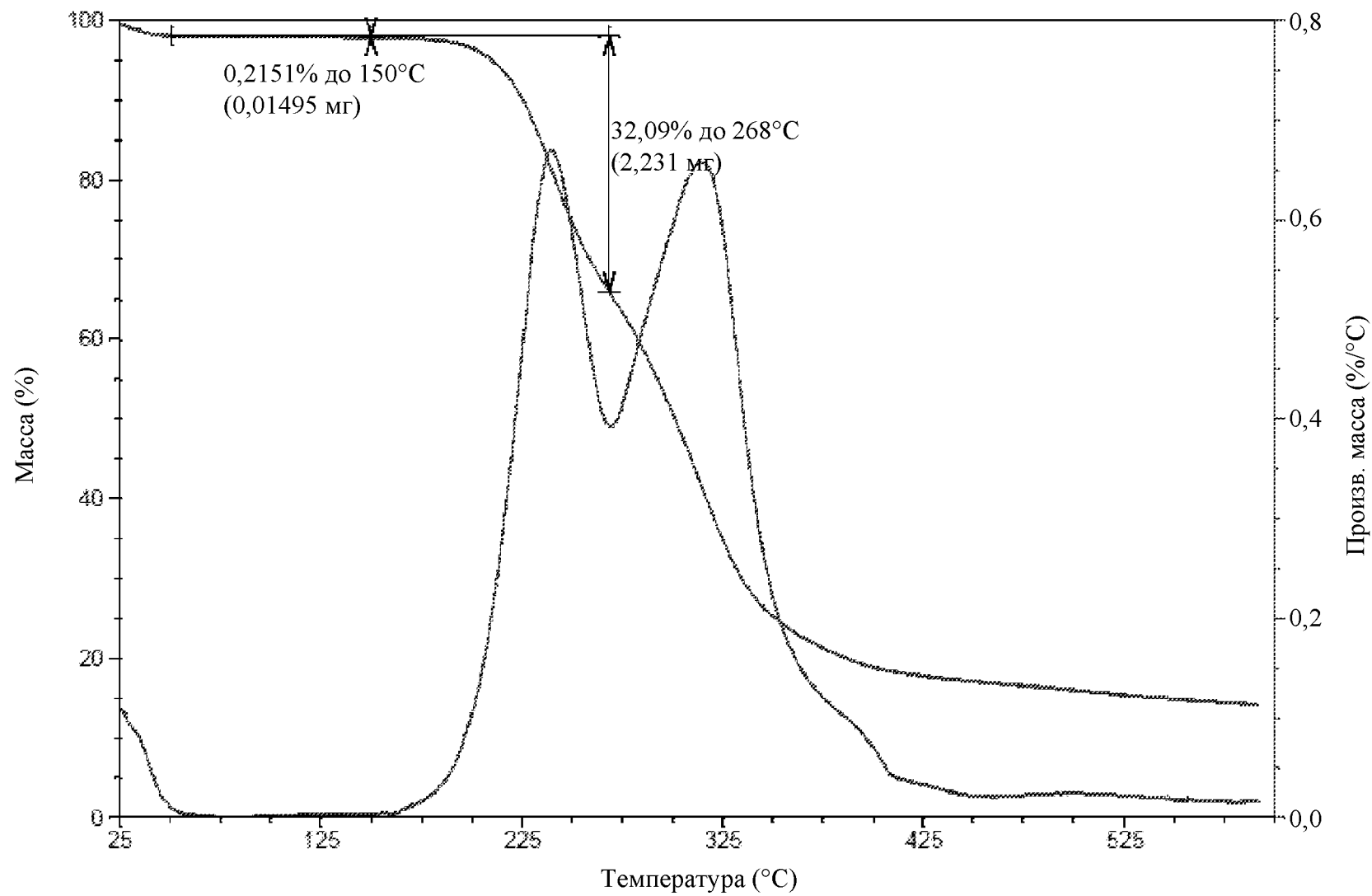
Фиг. 30



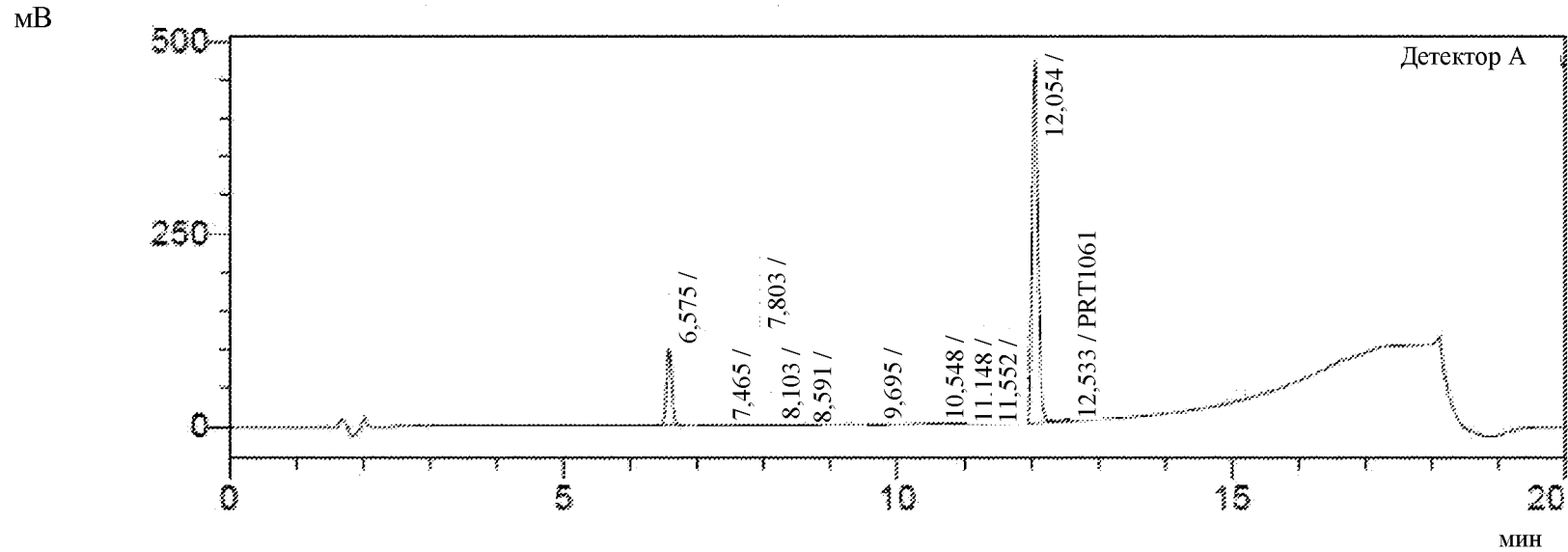
Фиг. 31



Фиг. 32



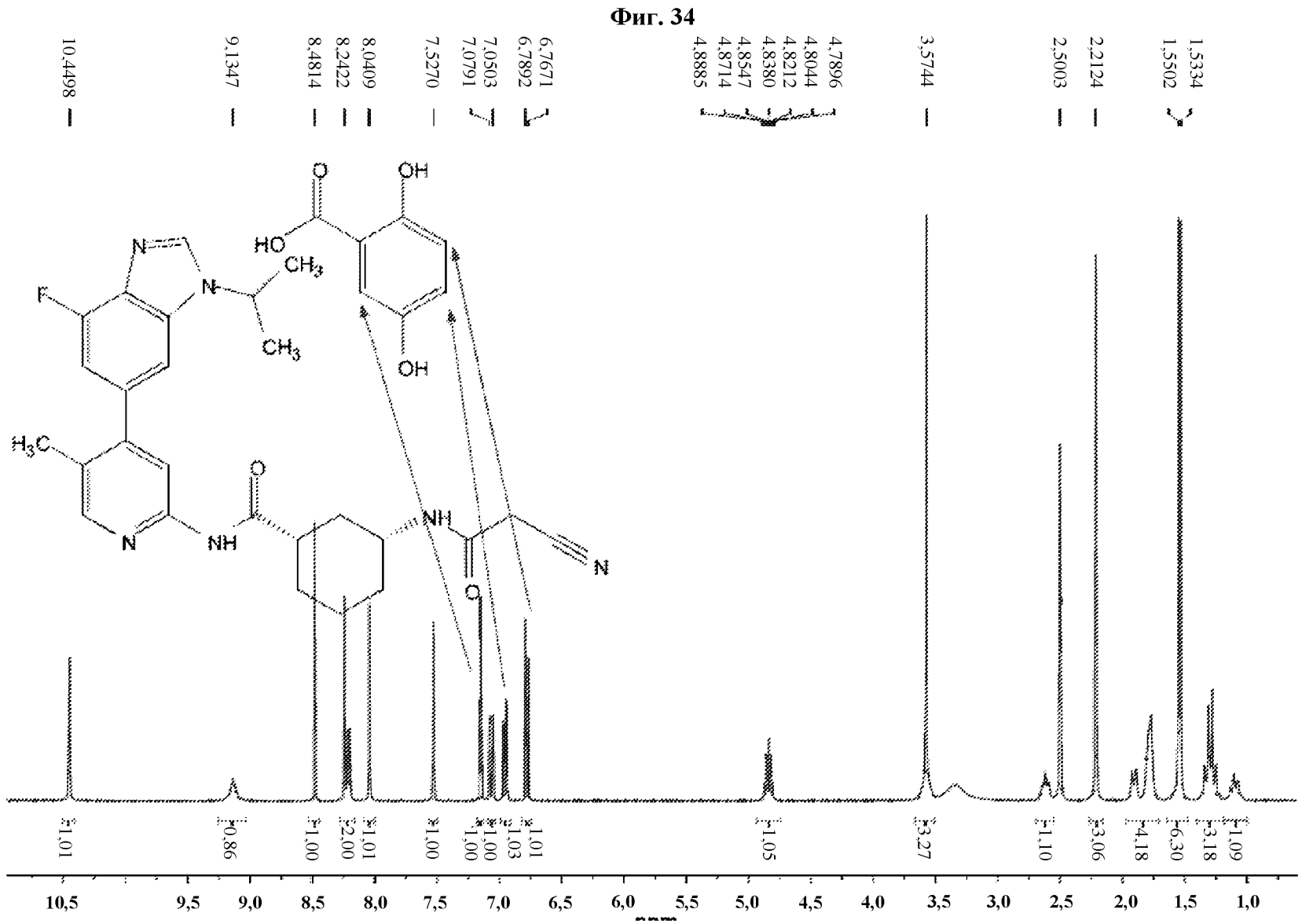
Фиг. 33



1 детектор А/236 нм

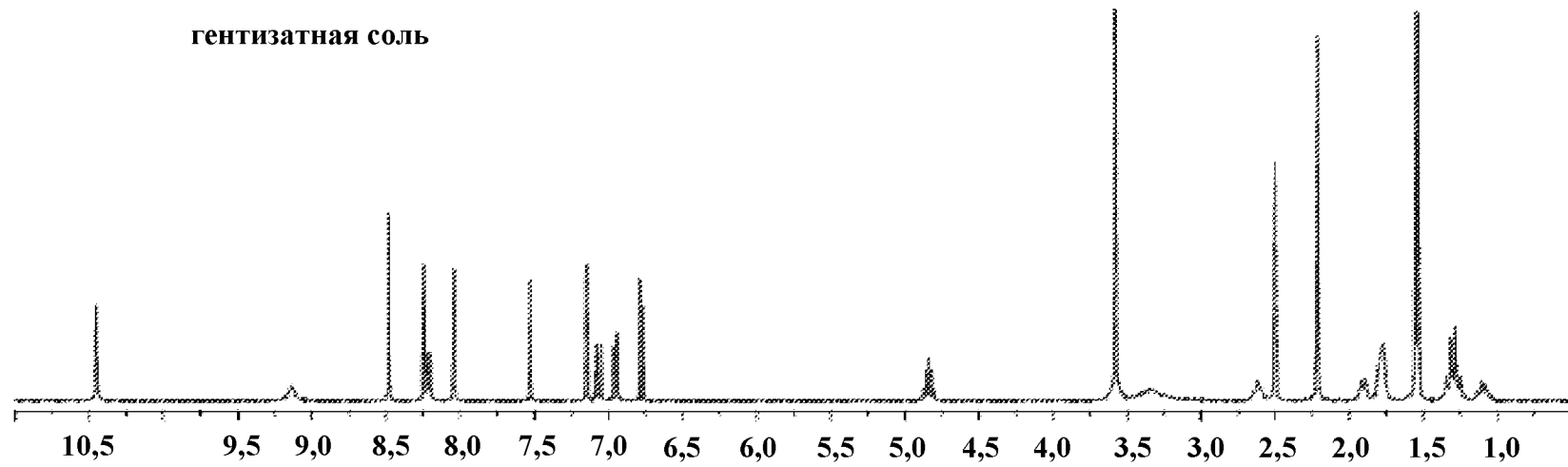
Таблица пиков

Детектор А 236 нм					
№ пика	Вр. удерж.	RRT	Площадь	Площадь. %	Высота
1	6.575	-	539711	16.119	96075
2	7.465	-	1098	0.033	98
3	7.803	-	1627	0.049	246
4	8.103	-	995	0.030	83
5	8.591	-	2094	0.063	206
6	9.695	-	1454	0.043	183
7	10.548	-	2169	0.065	410
8	11.148	-	1499	0.045	59
9	11.552	-	952	0.028	148
10	12.054	-	2789373	83.308	473687
11	12.533	-	7298	0.218	1237
Всего			3349760	100,000	574439

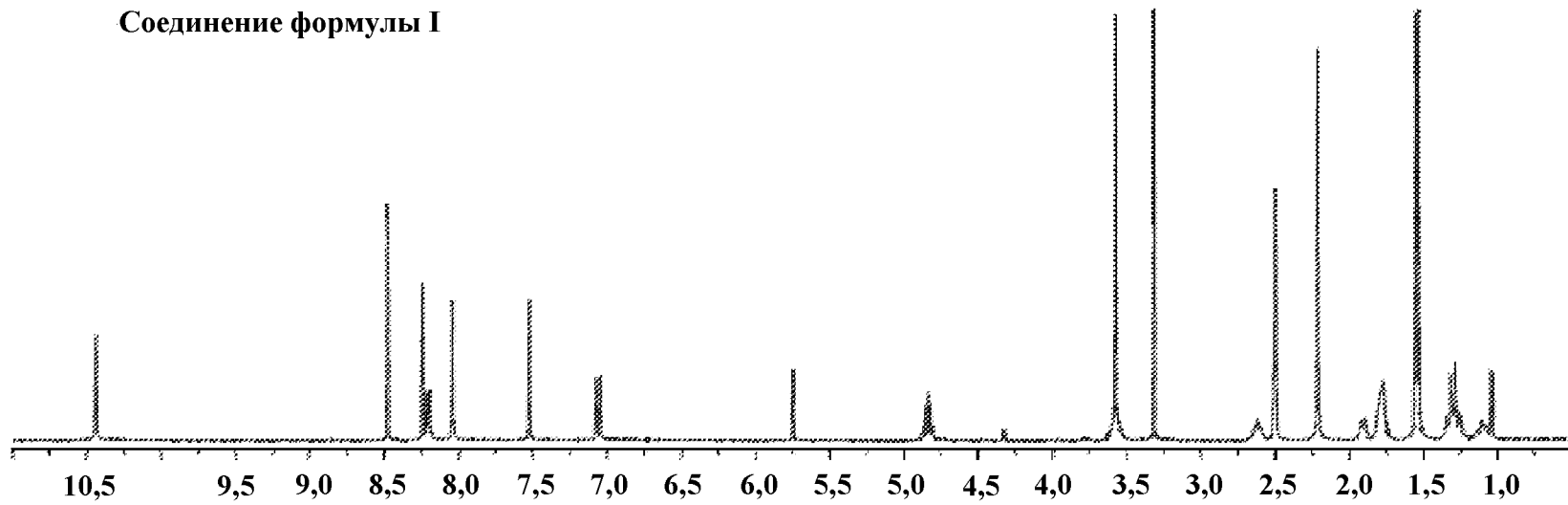


Фиг. 35

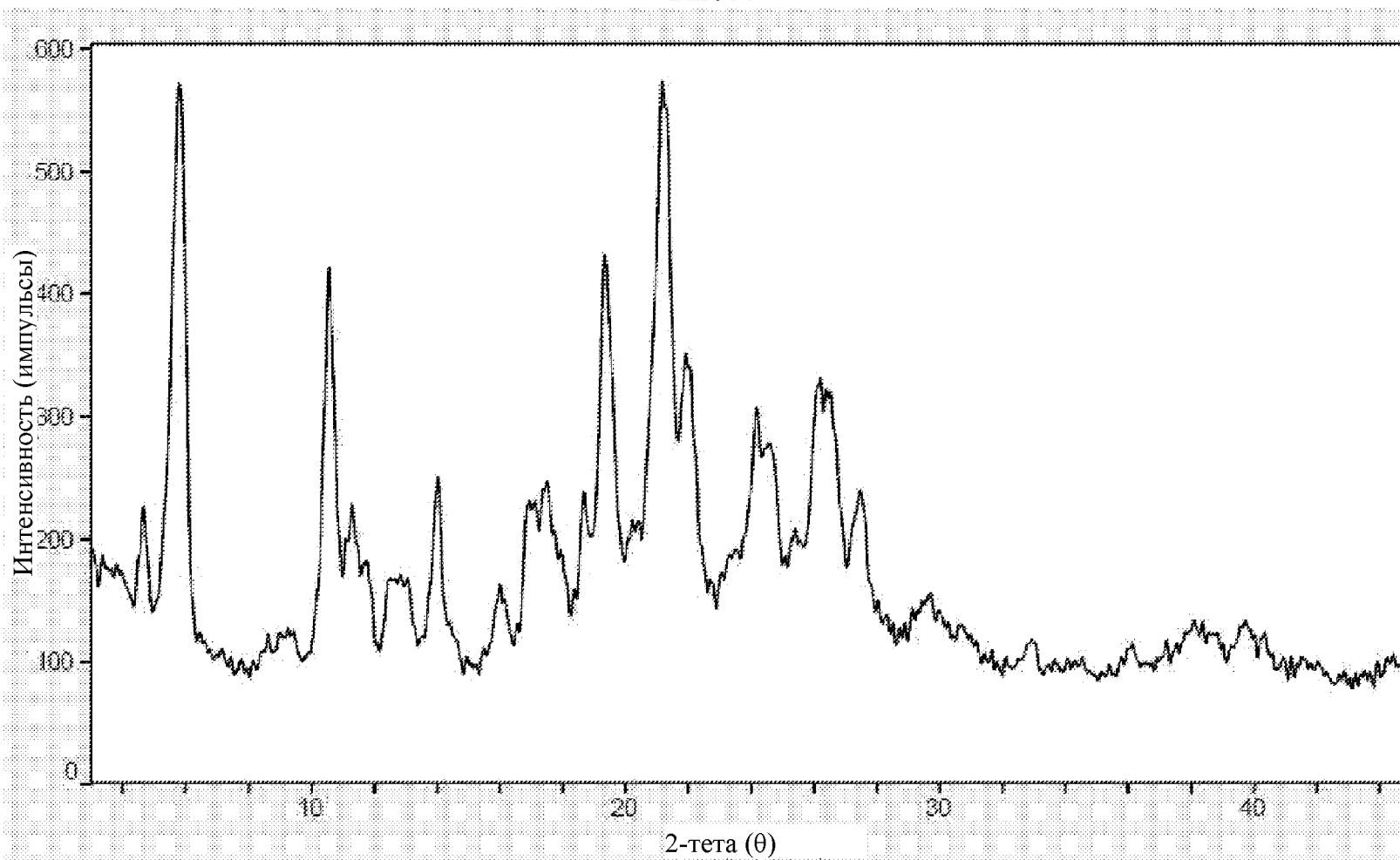
гентизатная соль



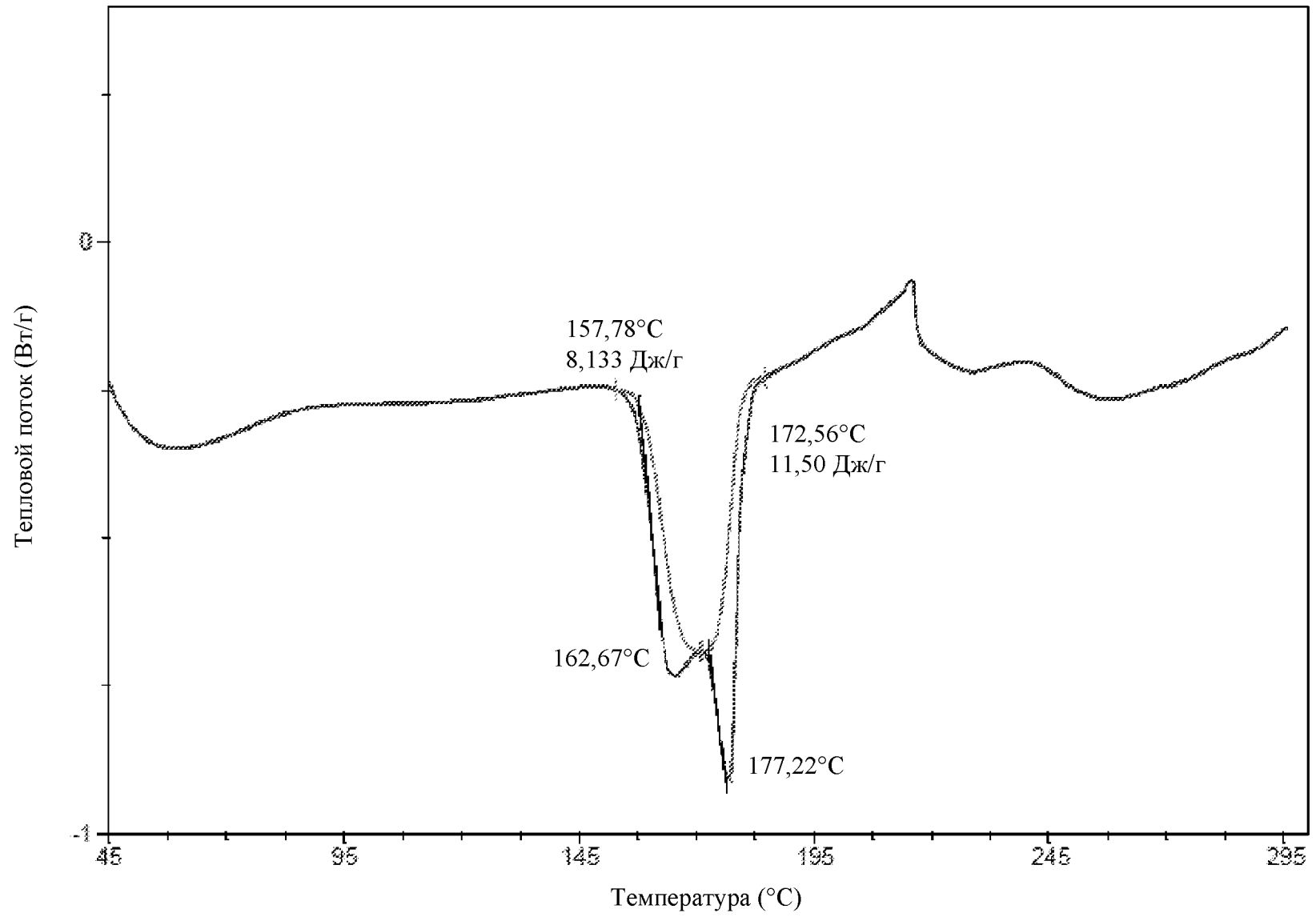
Соединение формулы I



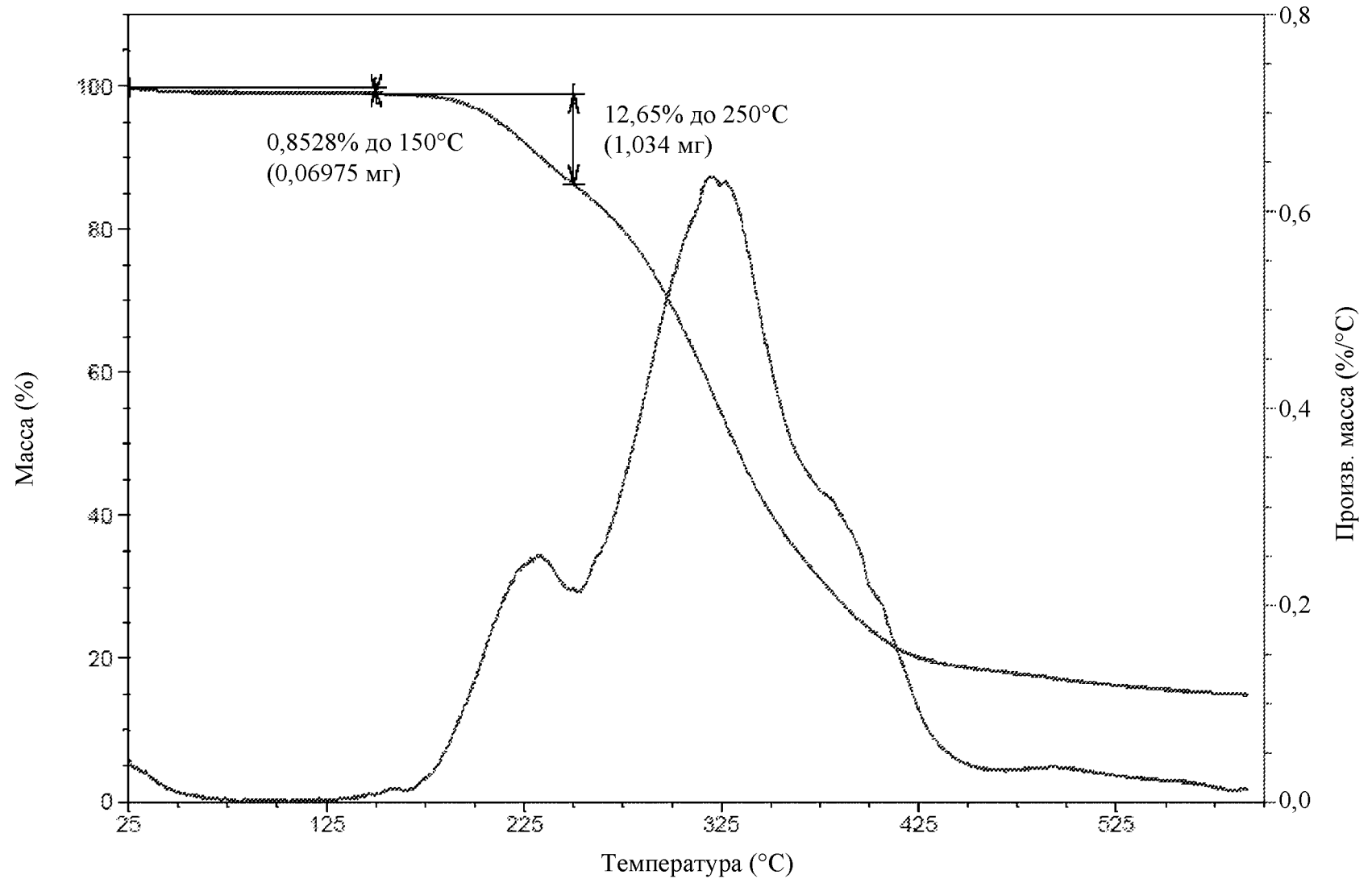
Фиг. 36



Фиг. 37

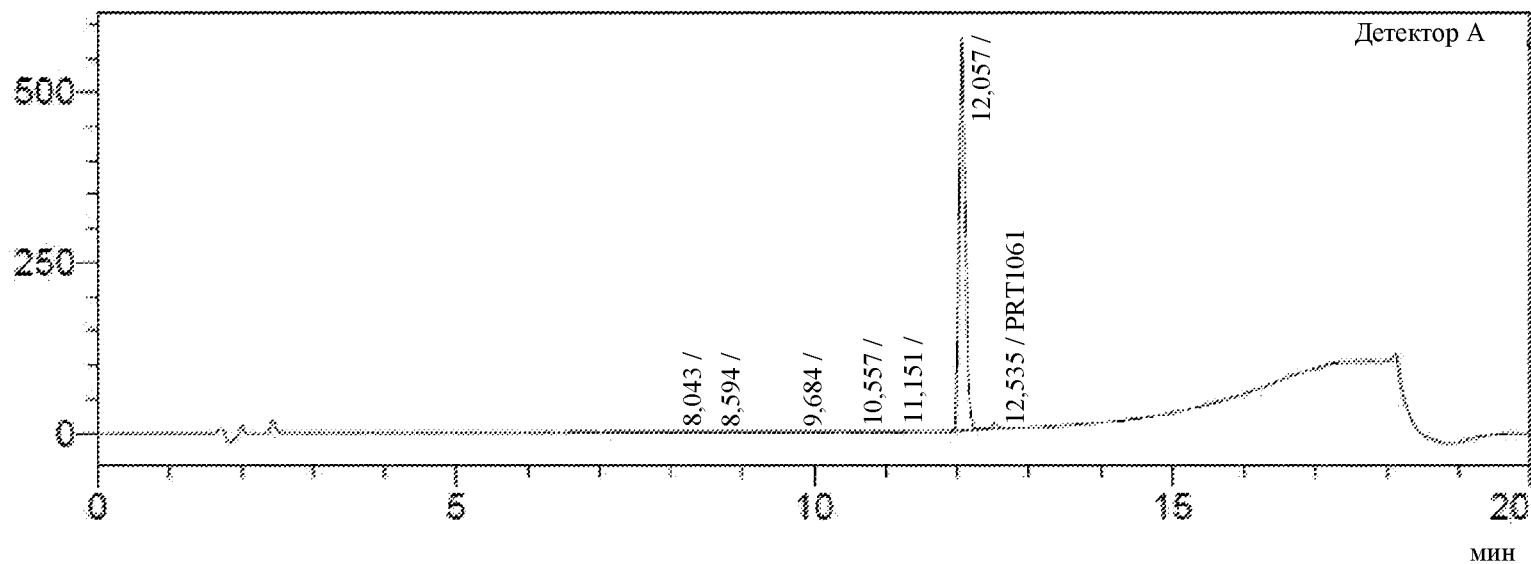


Фиг. 38



Фиг. 39

мВ

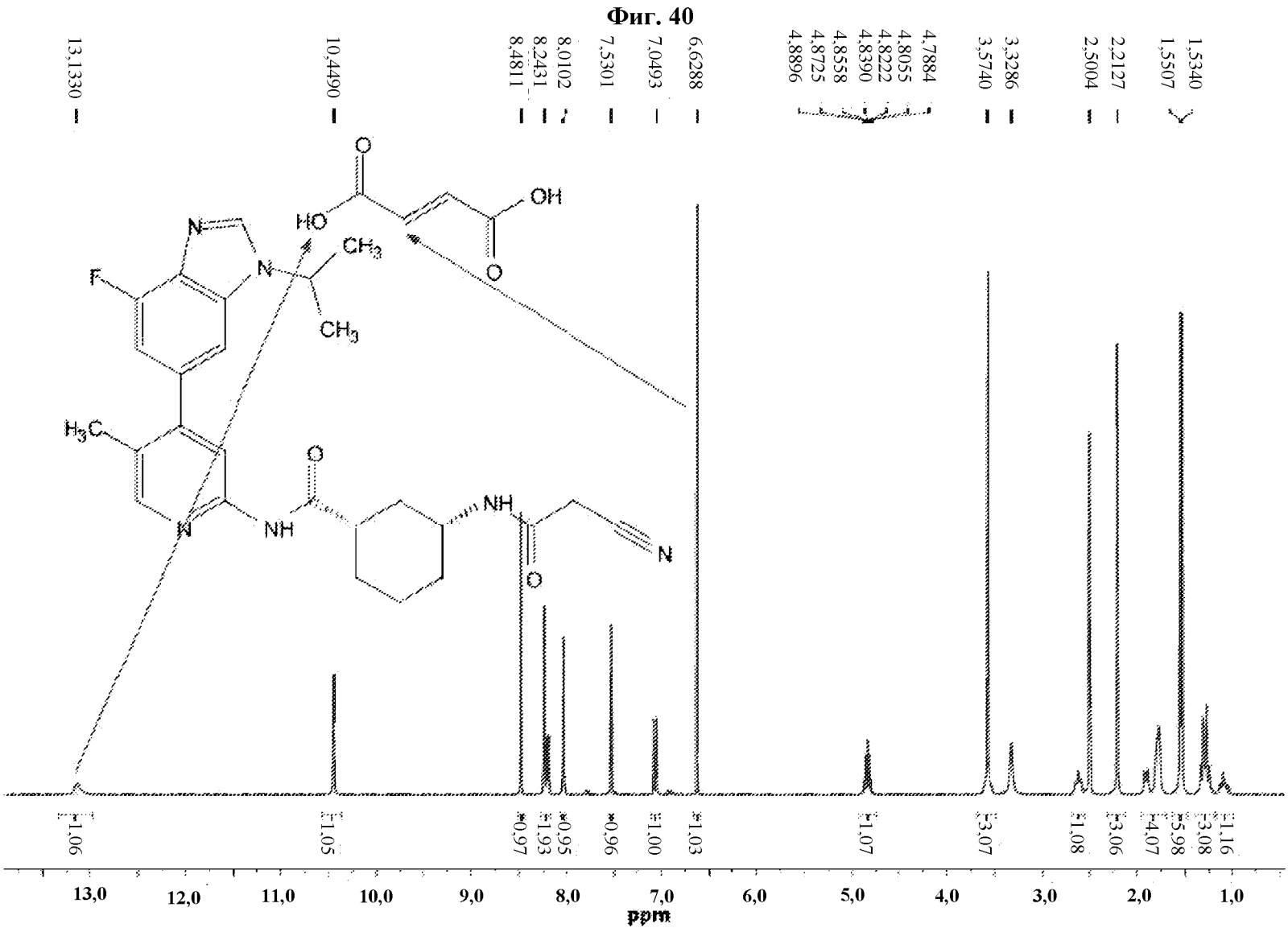


1 детектор А/236 нм

Таблица пиков

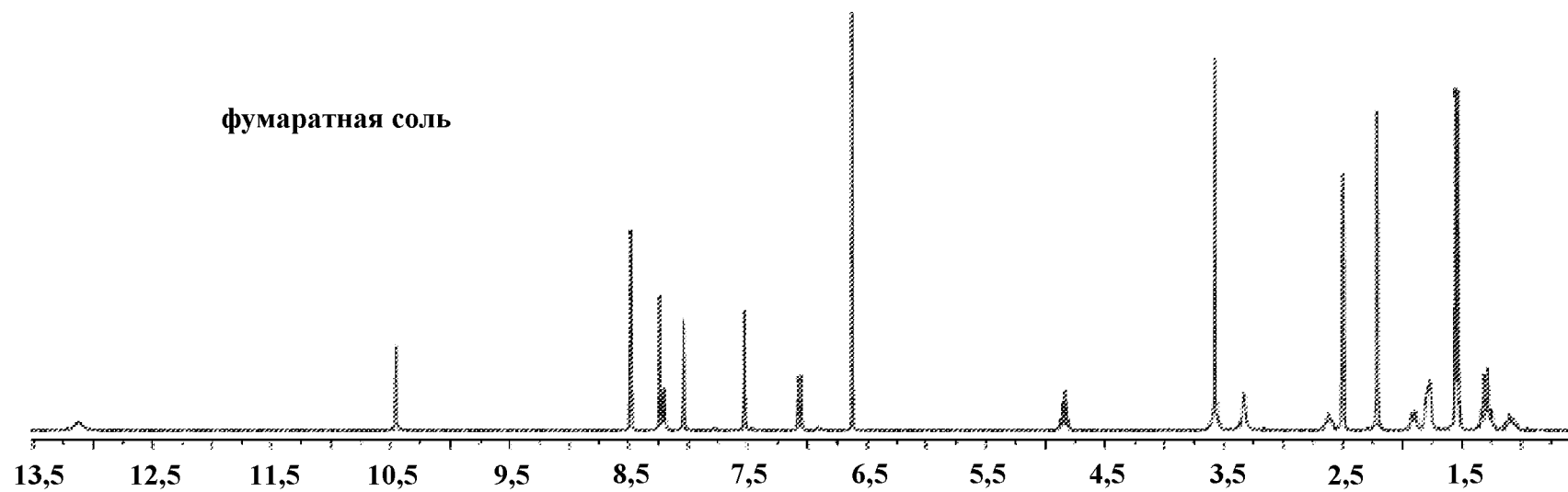
Детектор А 236 нм

№ пика	Вр. удерж.	RRT	Площадь	Площадь, %	Высота
1	8.043	--	1164	0.034	140
2	8.594	--	1868	0.054	210
3	9.684	--	1781	0.051	222
4	10.557	--	1271	0.037	191
5	11.151	--	2522	0.073	186
6	12.057	--	3413794	98.439	577220
7	12.535	--	45515	1.312	8066
Всего			3467915	100.000	586234

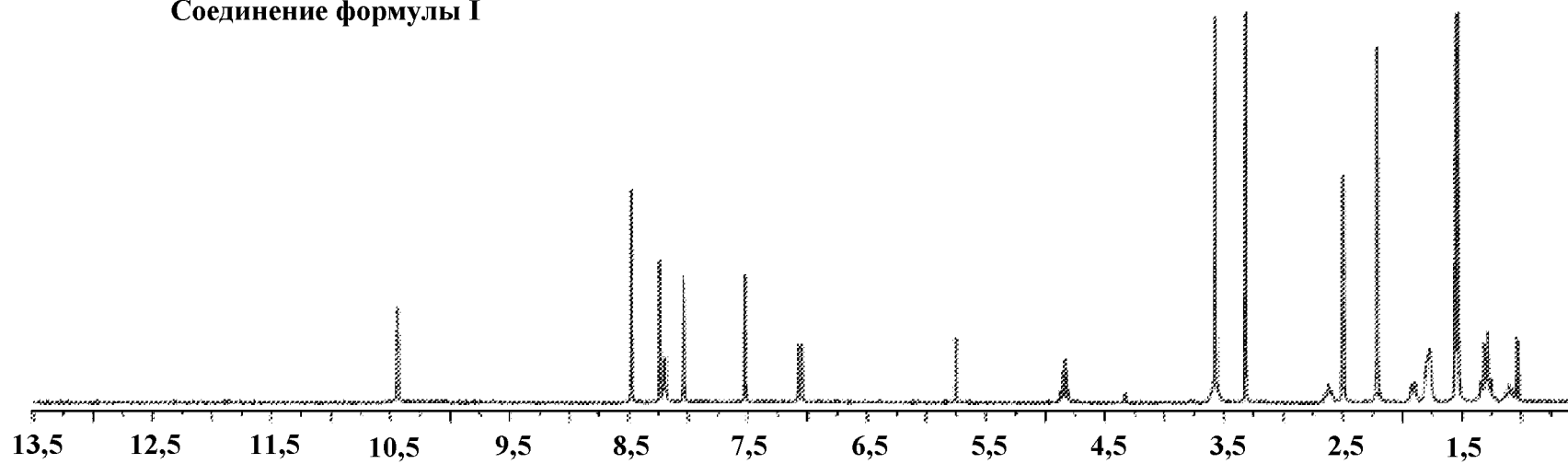


Фиг. 41

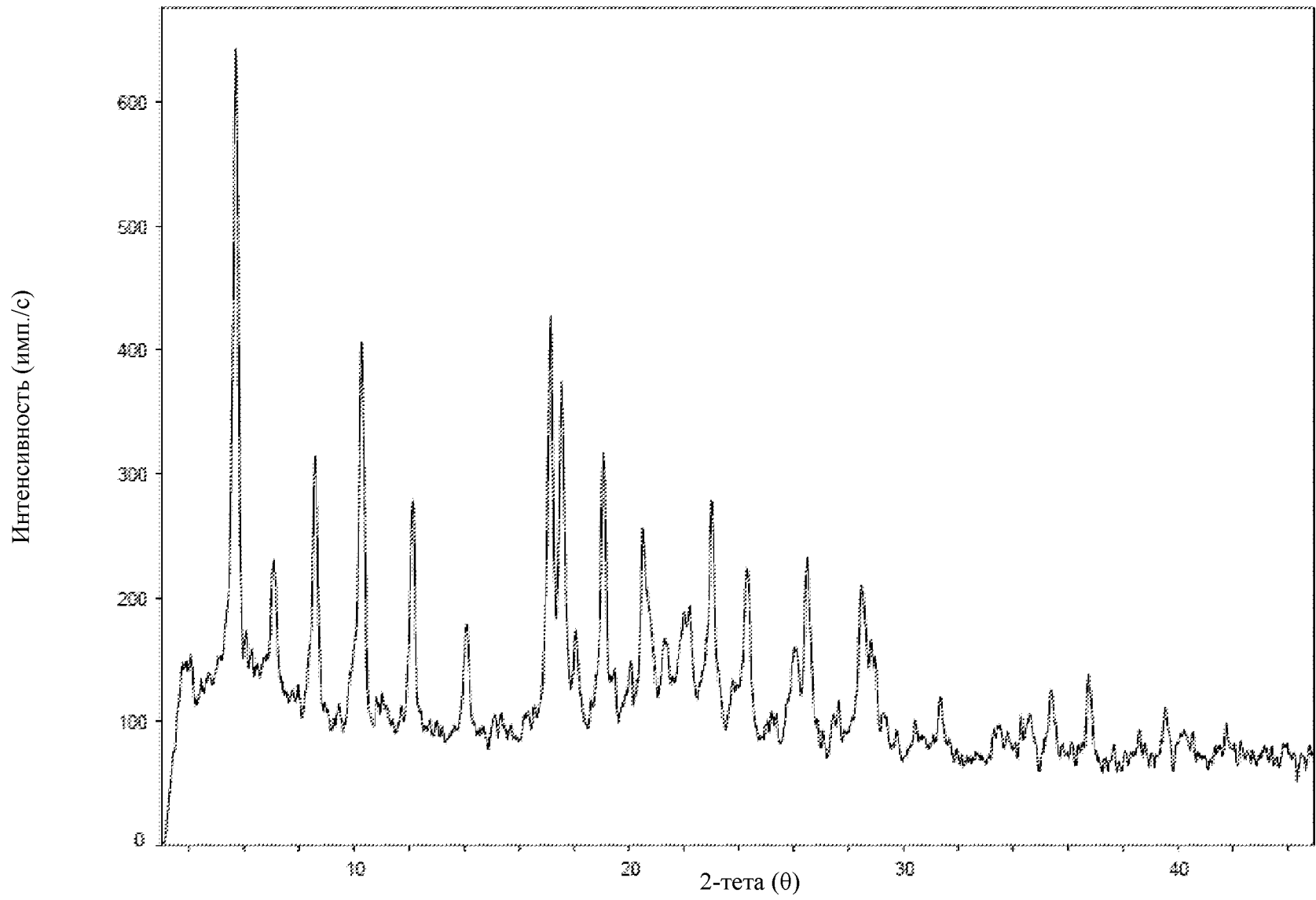
фумаратная соль



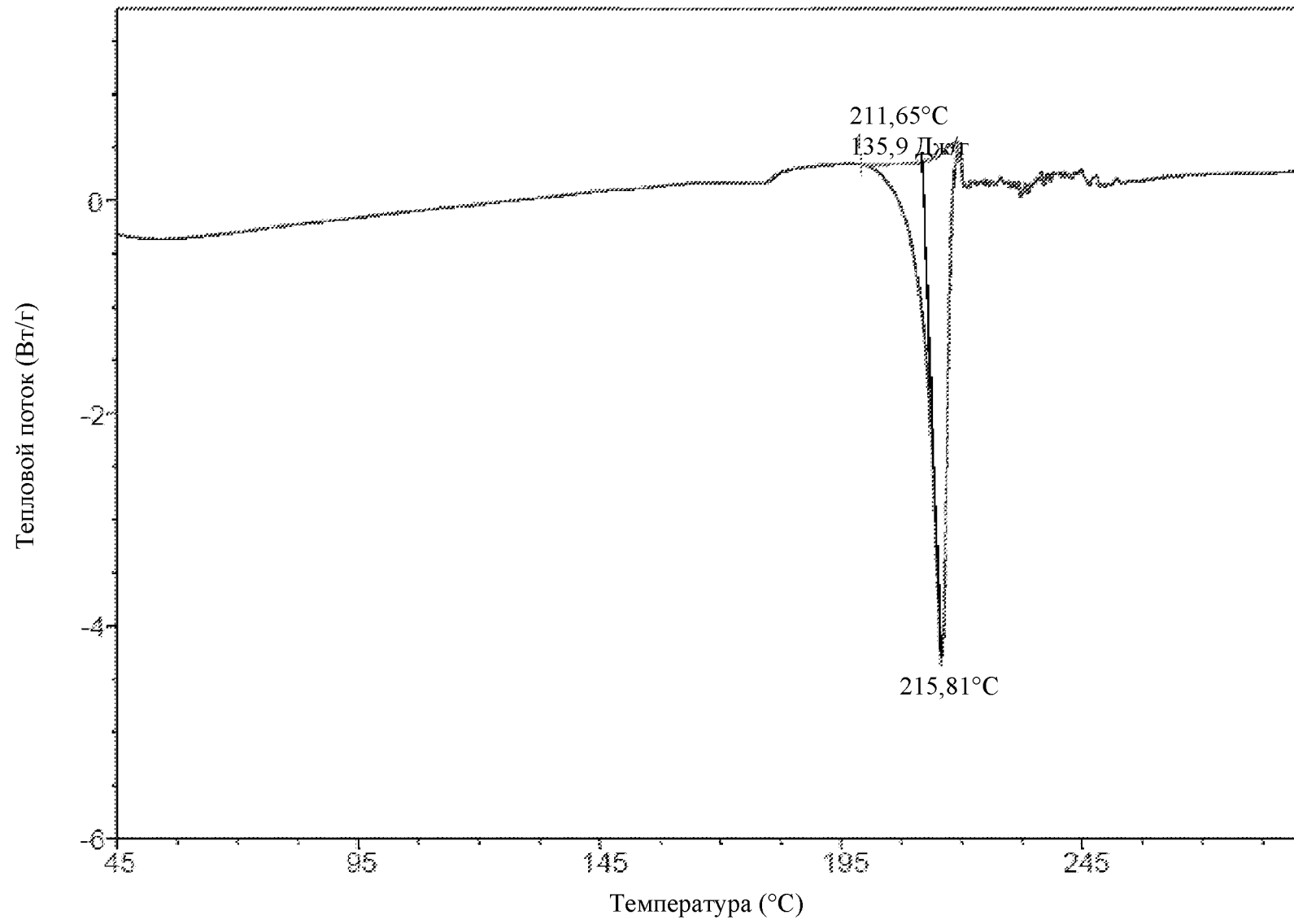
Соединение формулы I



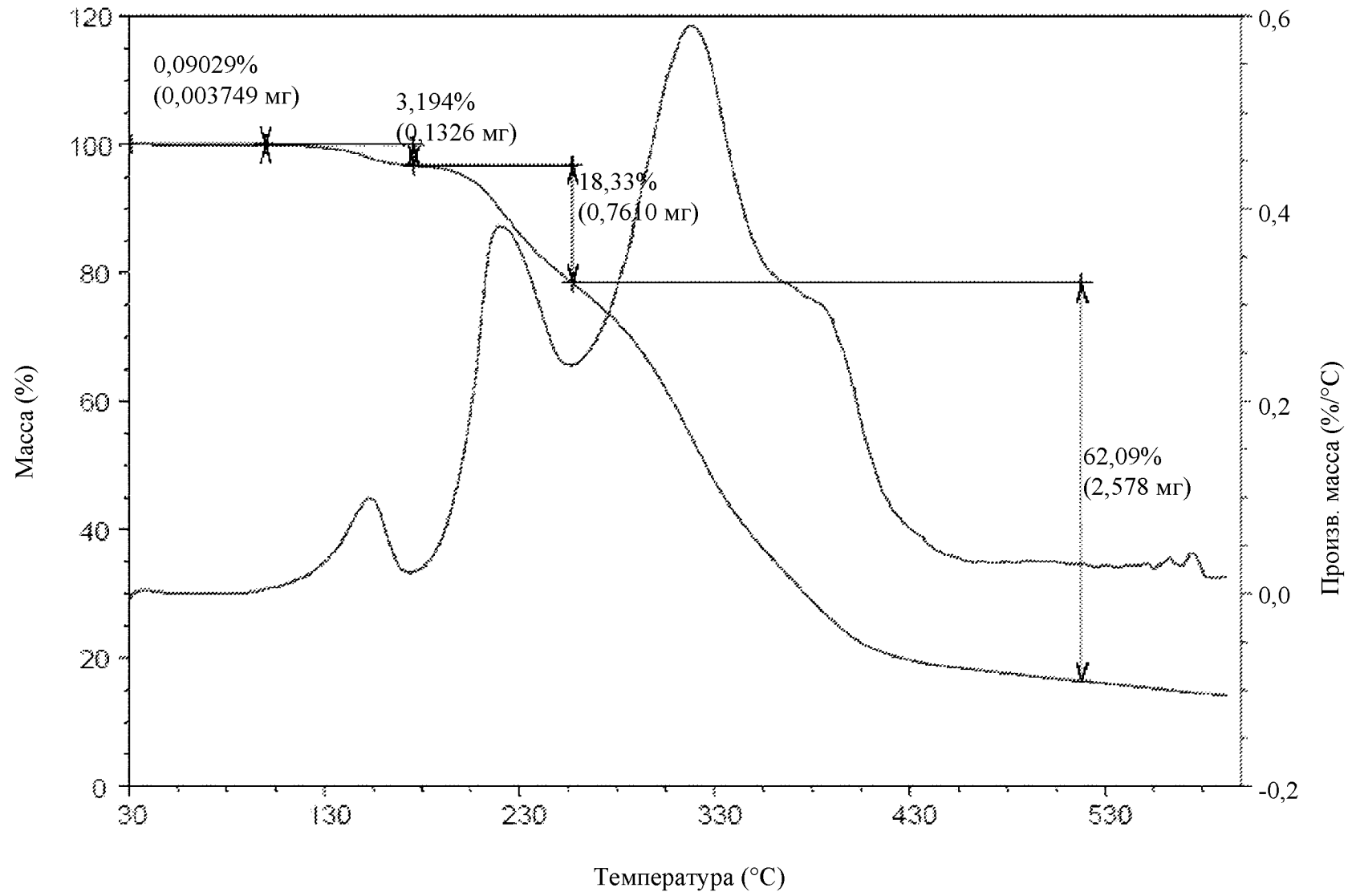
Фиг. 42



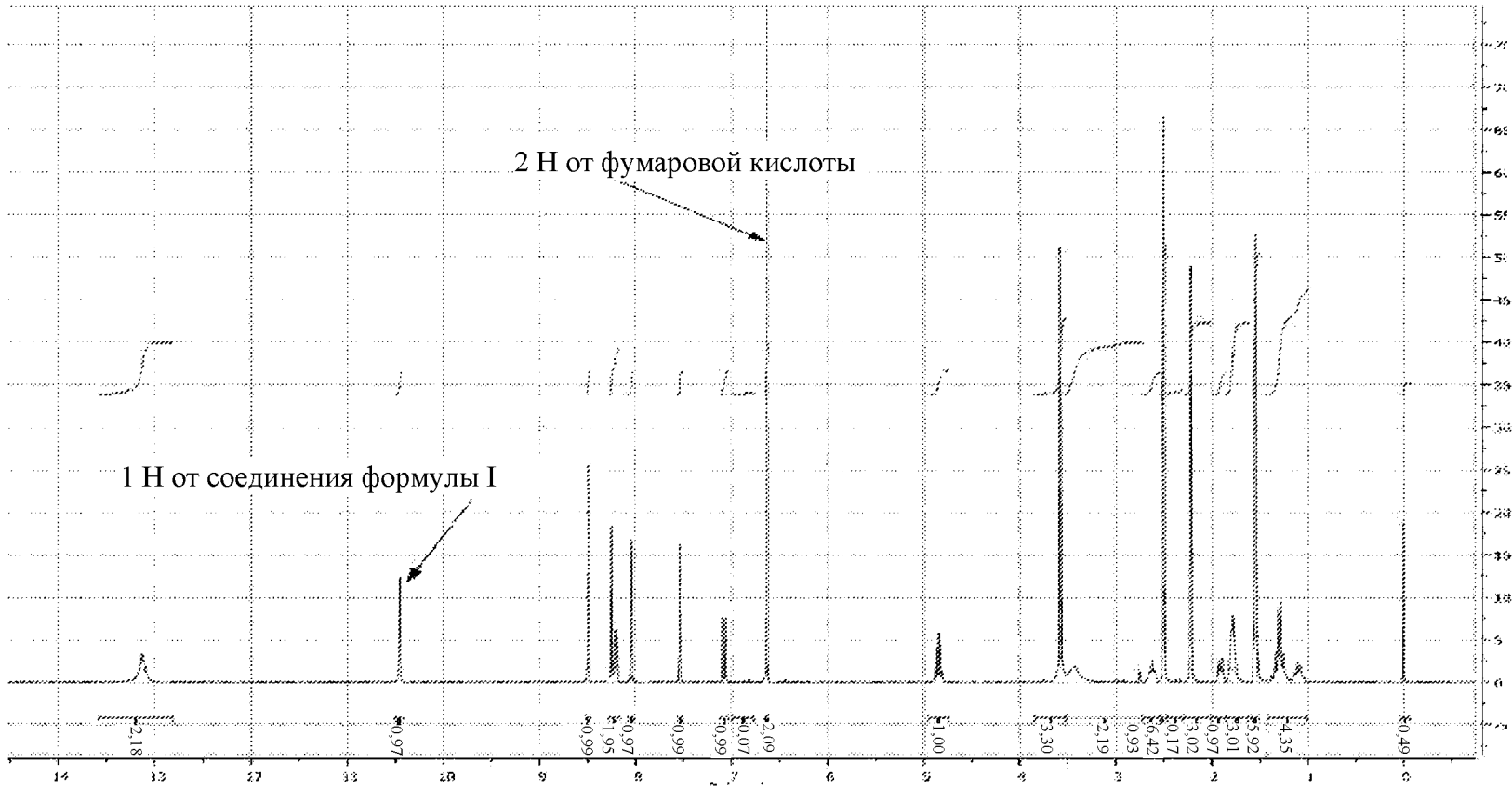
Фиг. 43



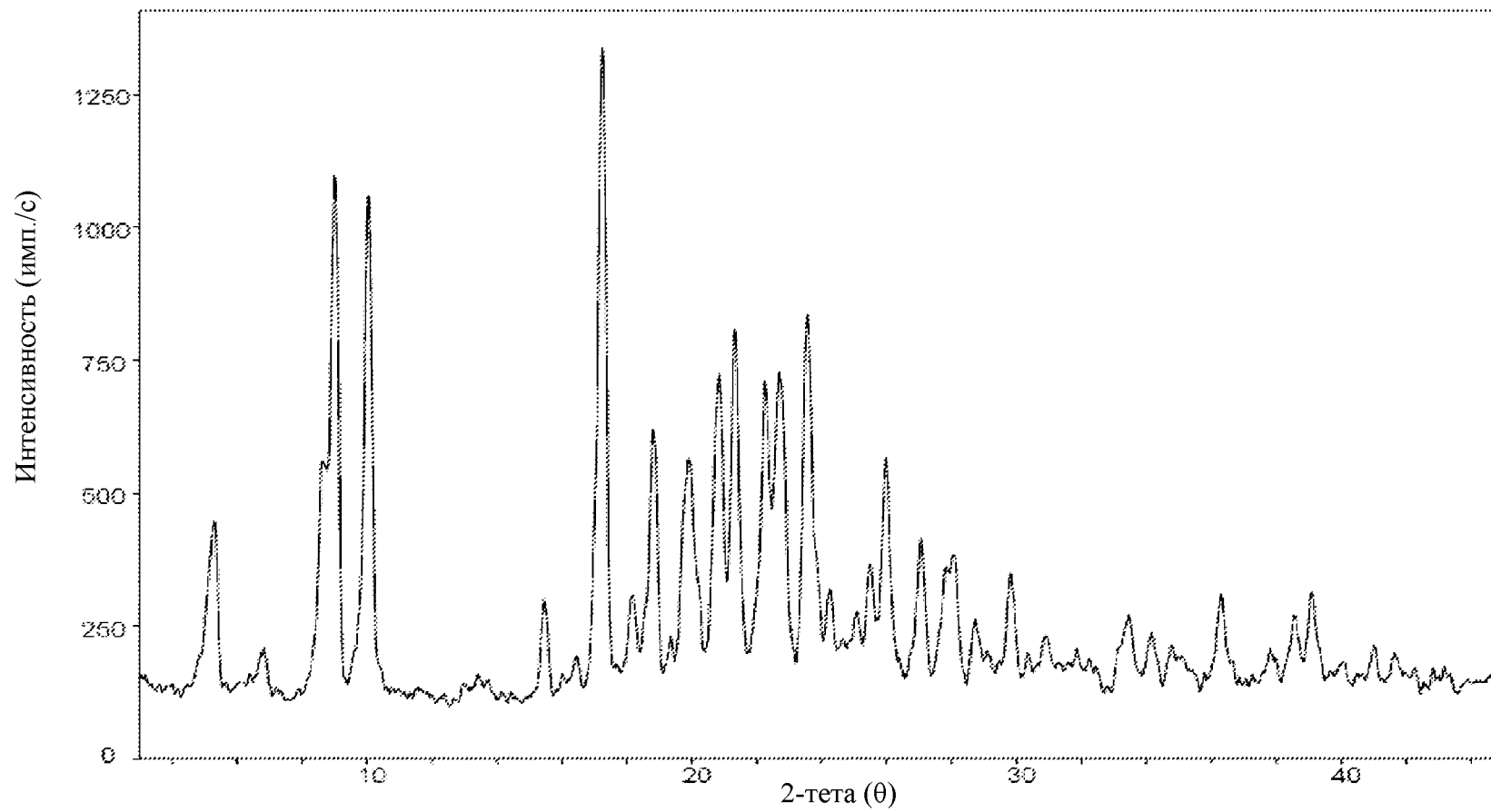
Фиг. 44



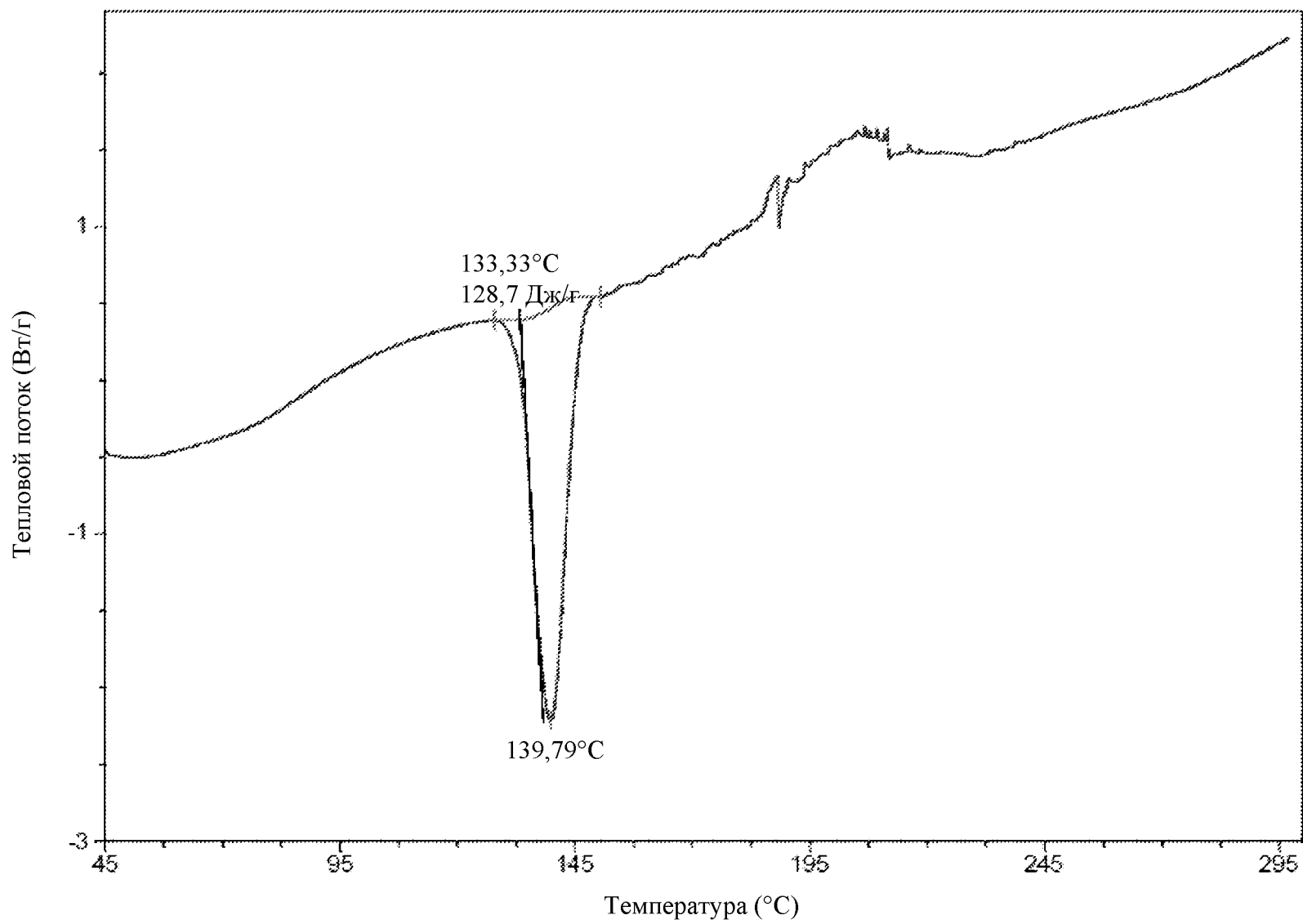
Фиг. 45



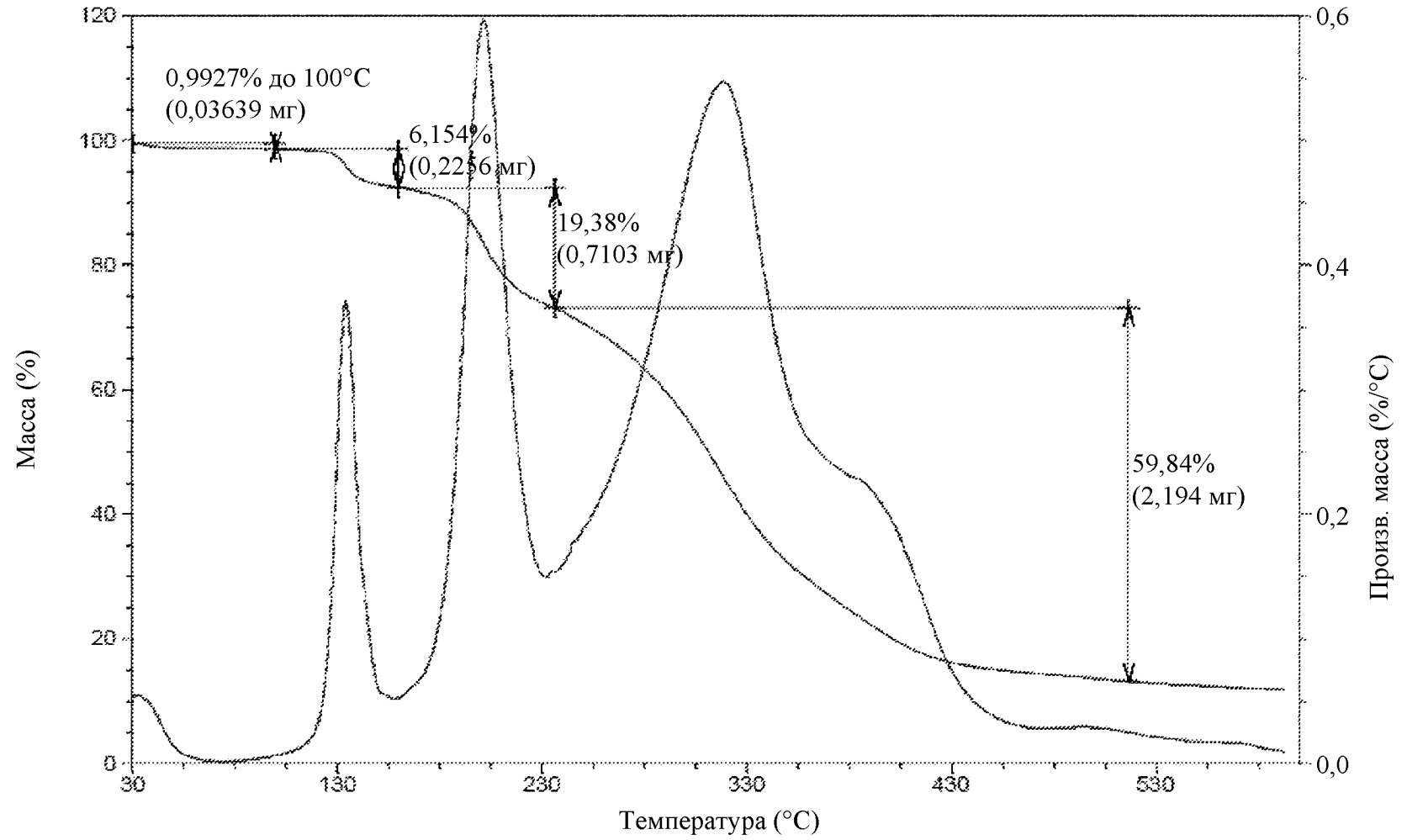
Фиг. 46



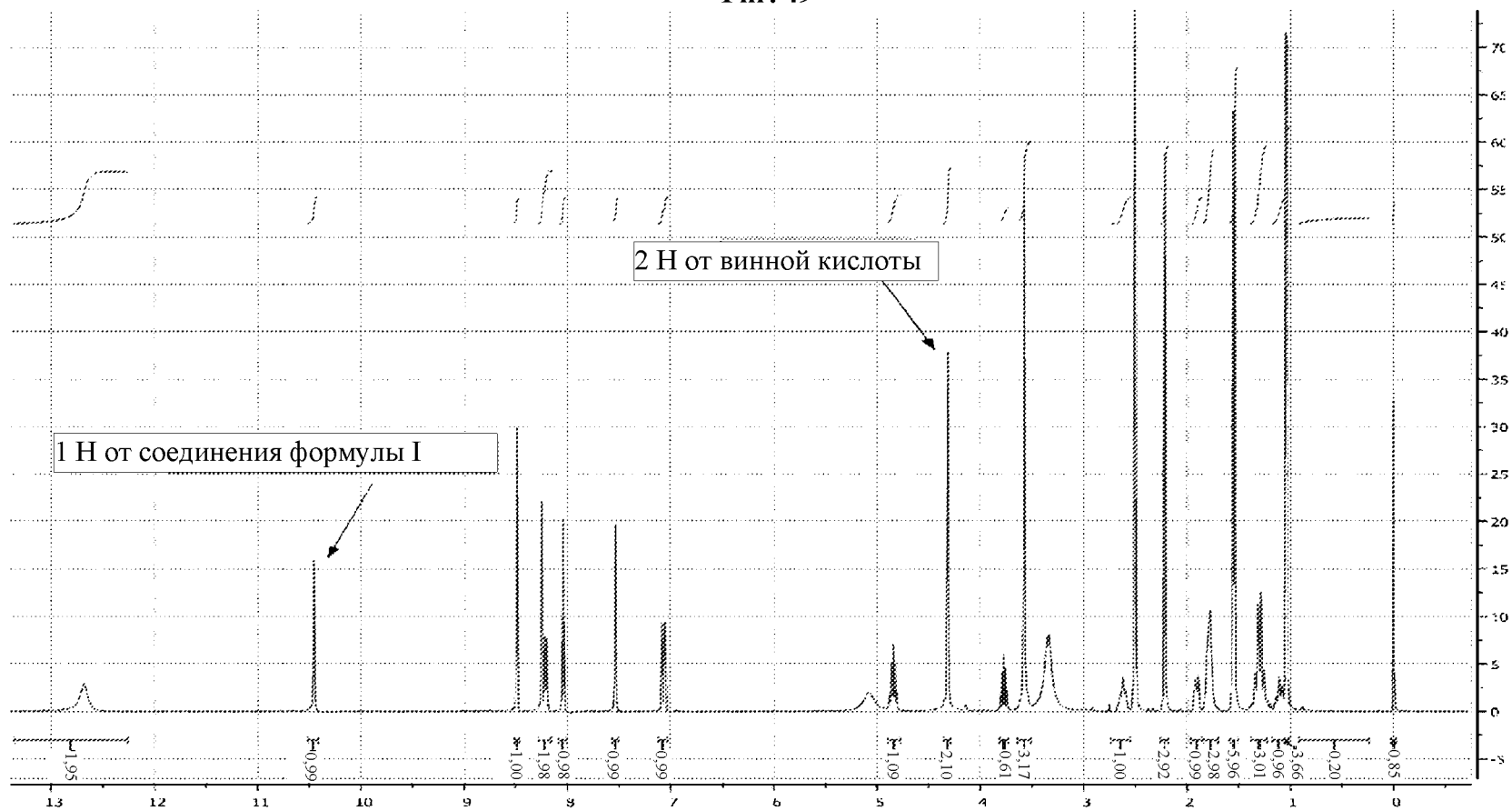
Фиг. 47



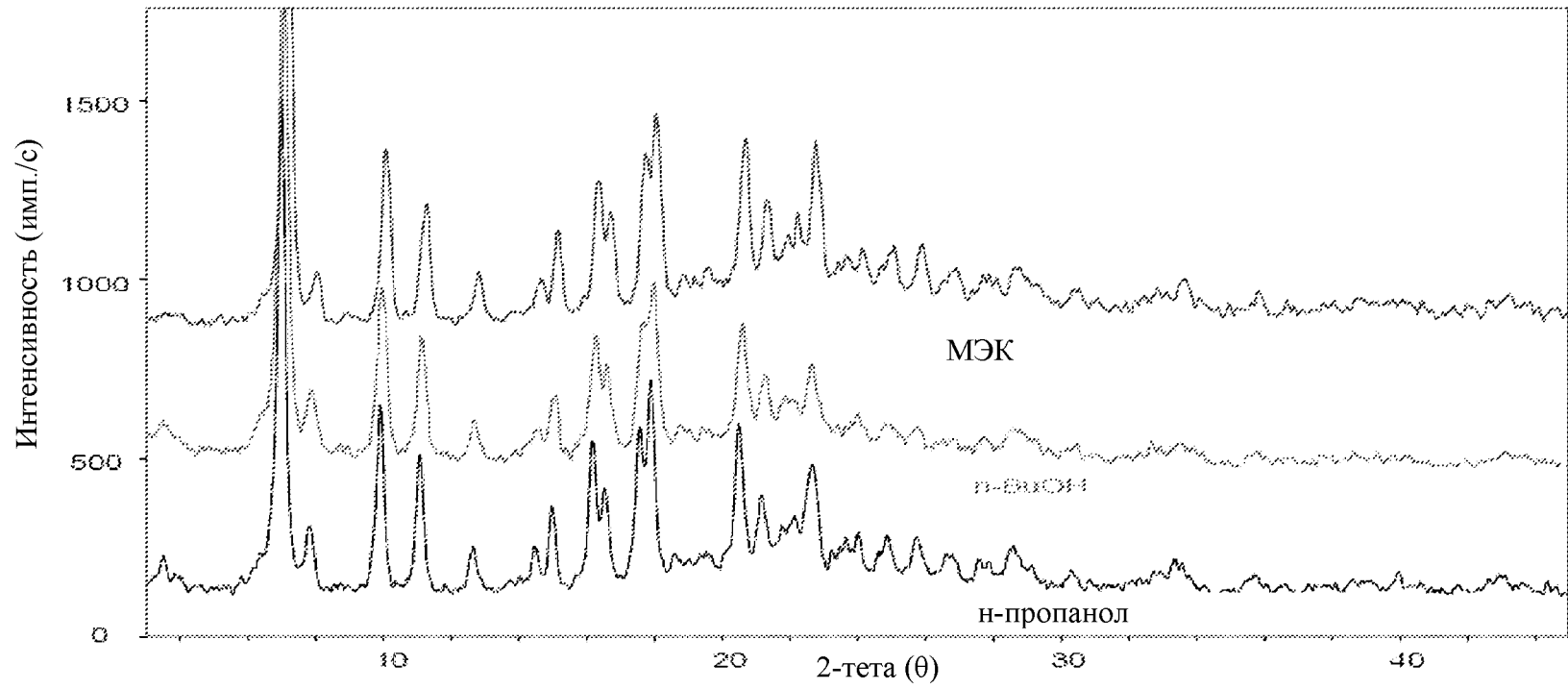
Фиг. 48



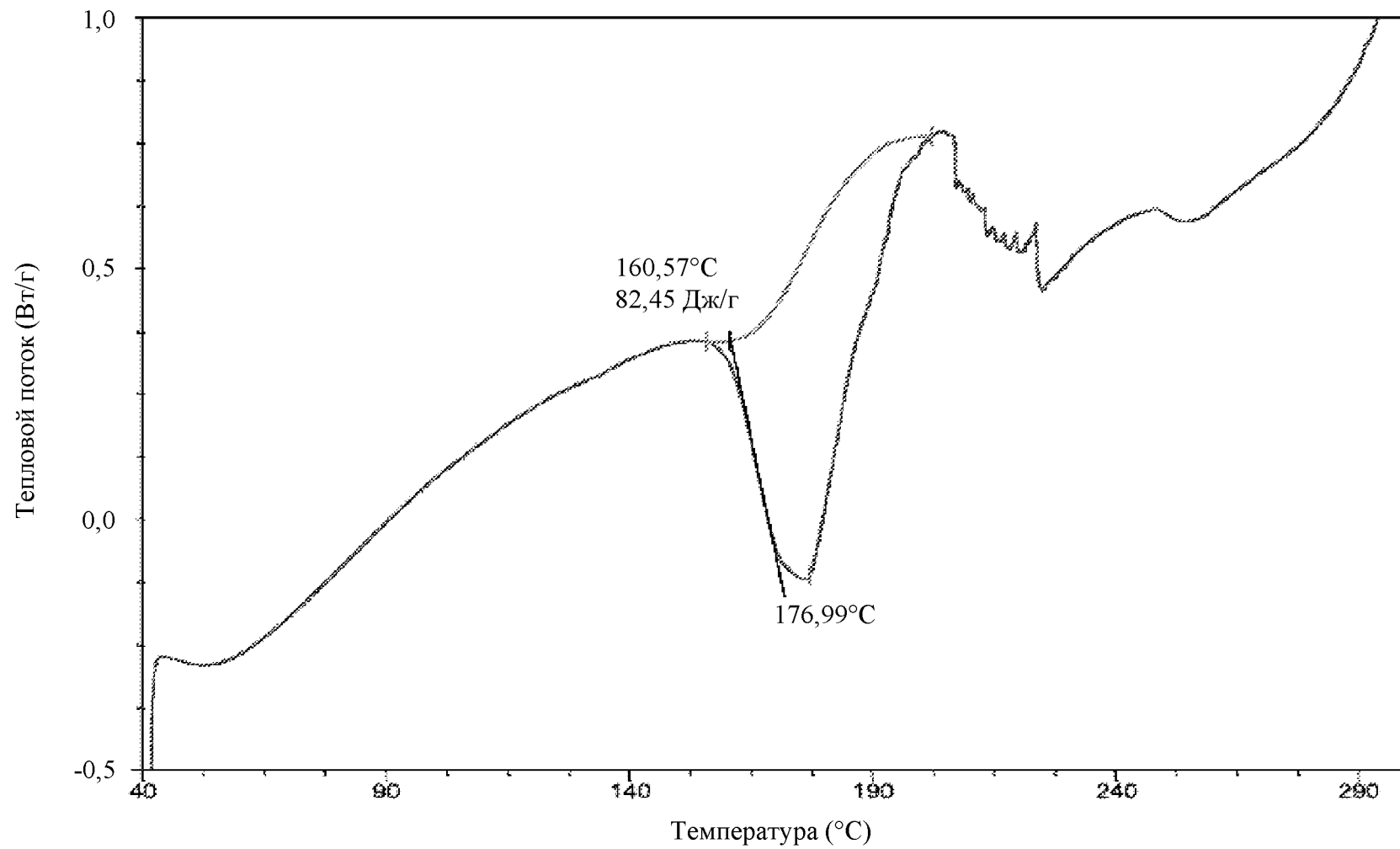
Фиг. 49



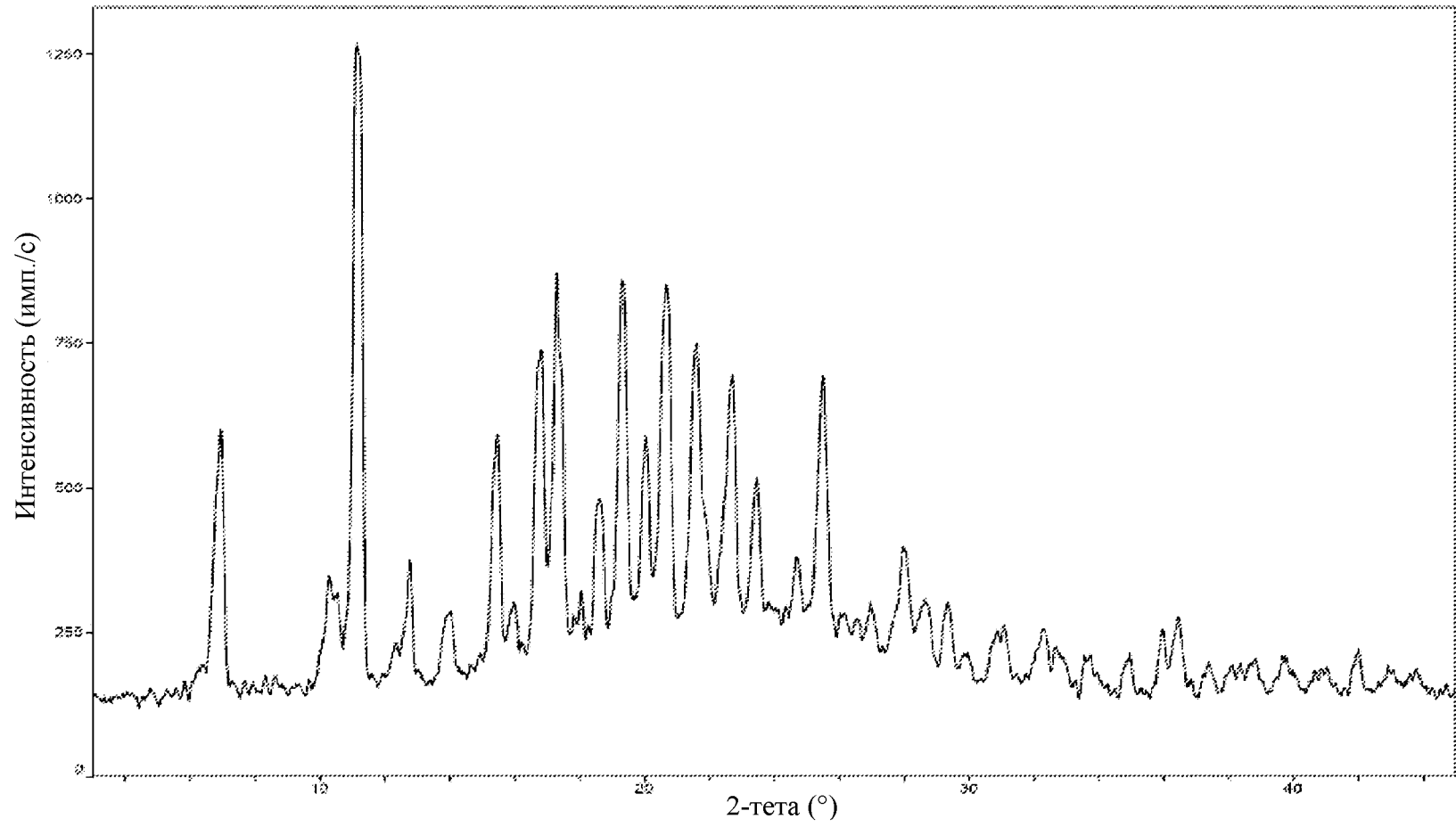
Фиг. 50



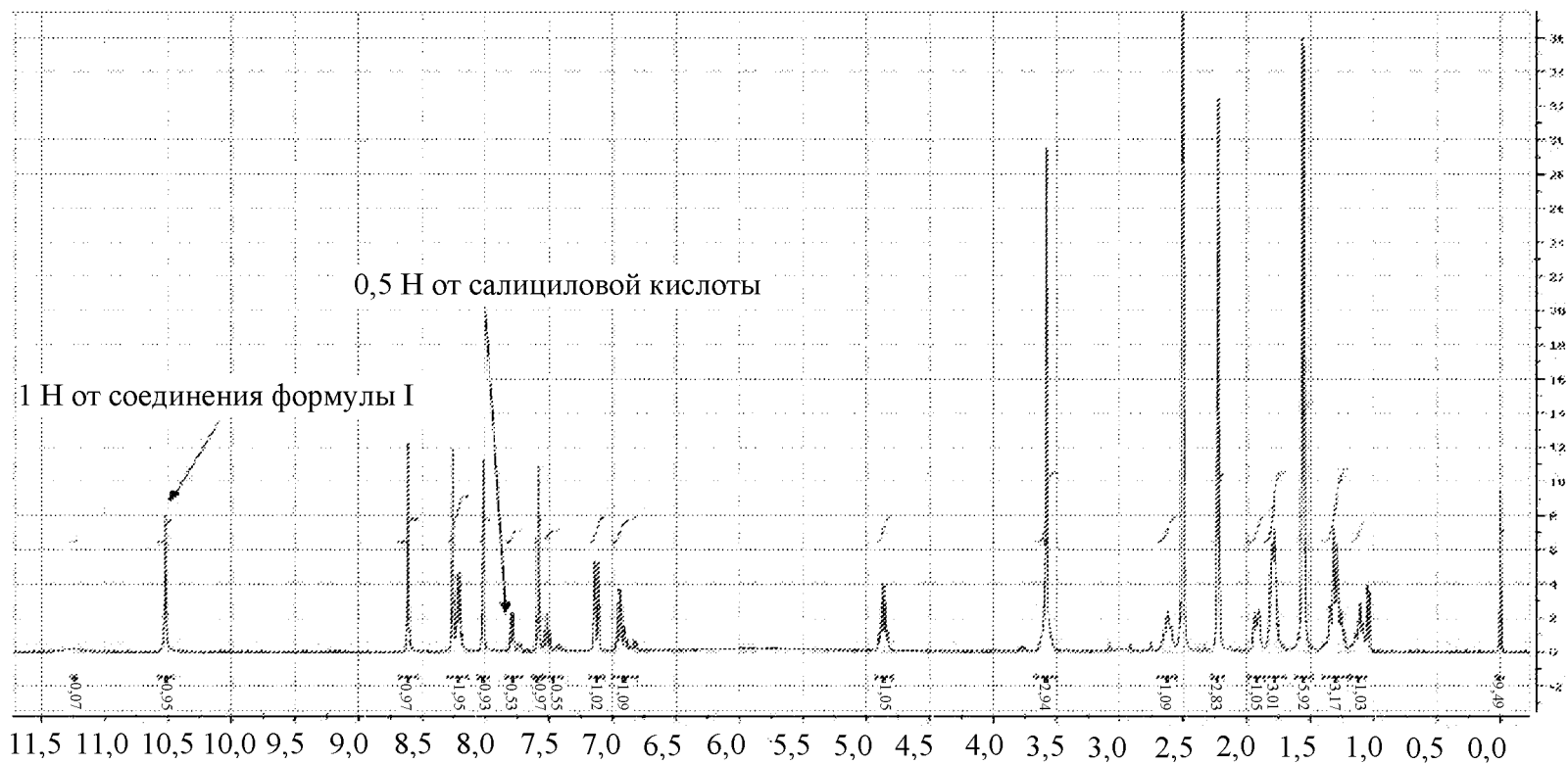
Фиг. 51



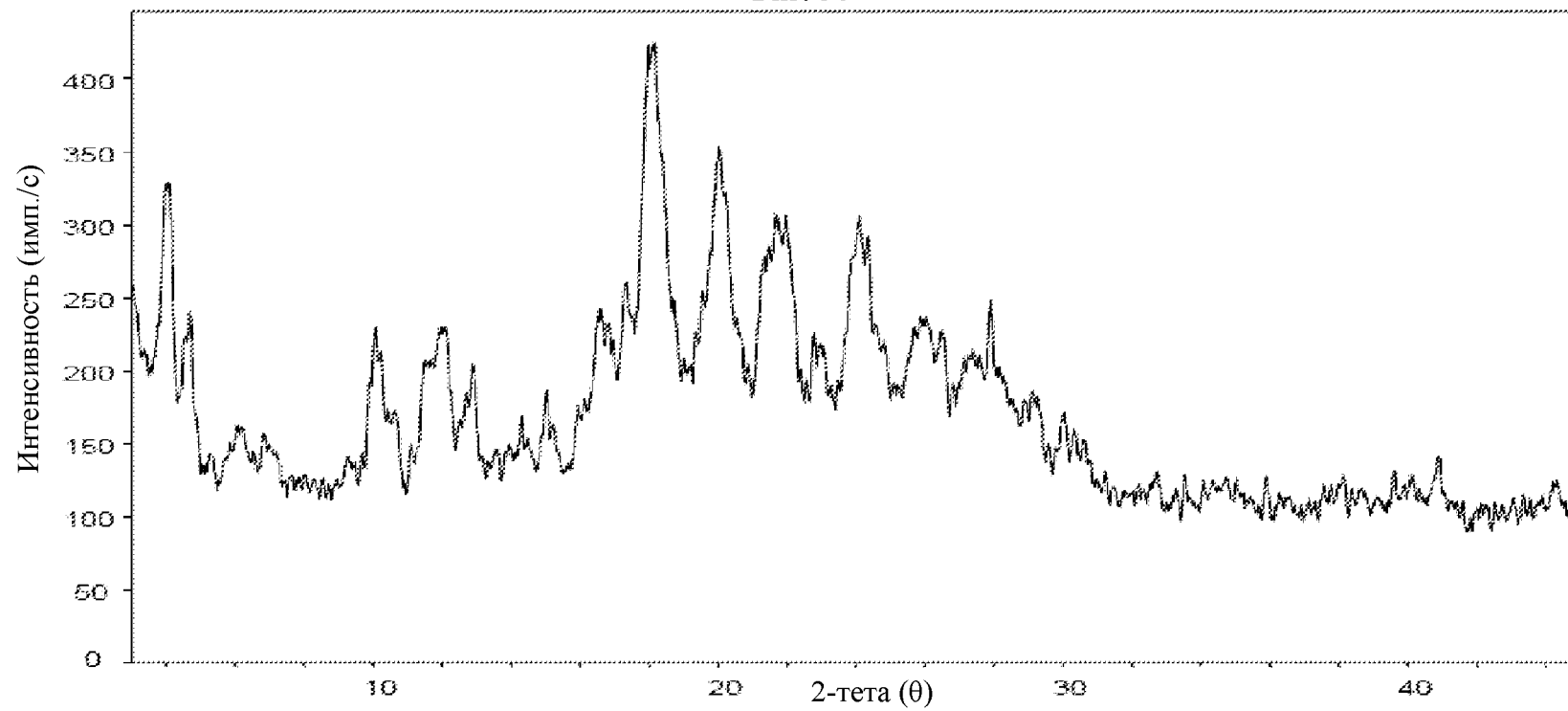
Фиг. 52



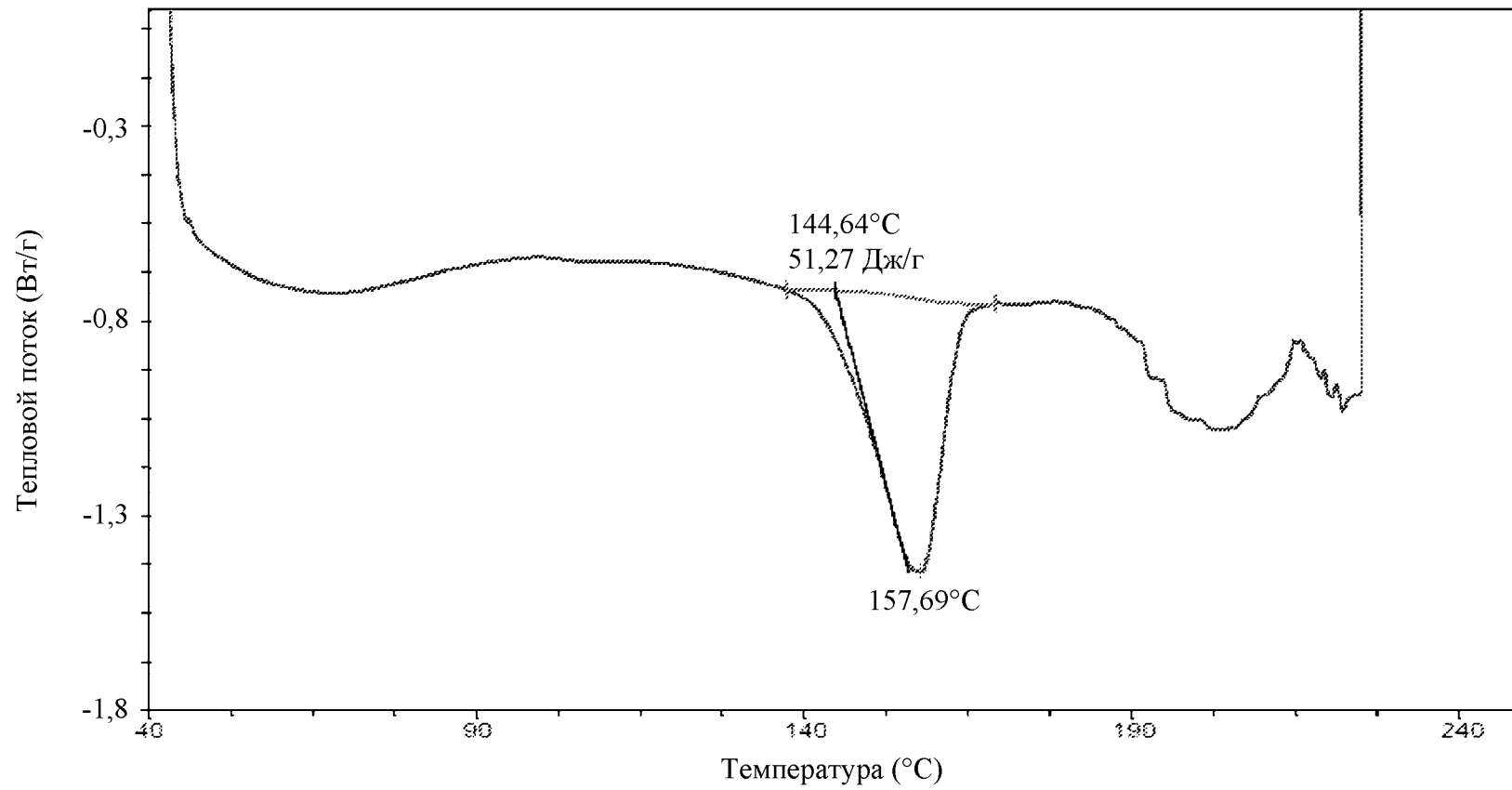
Фиг. 53

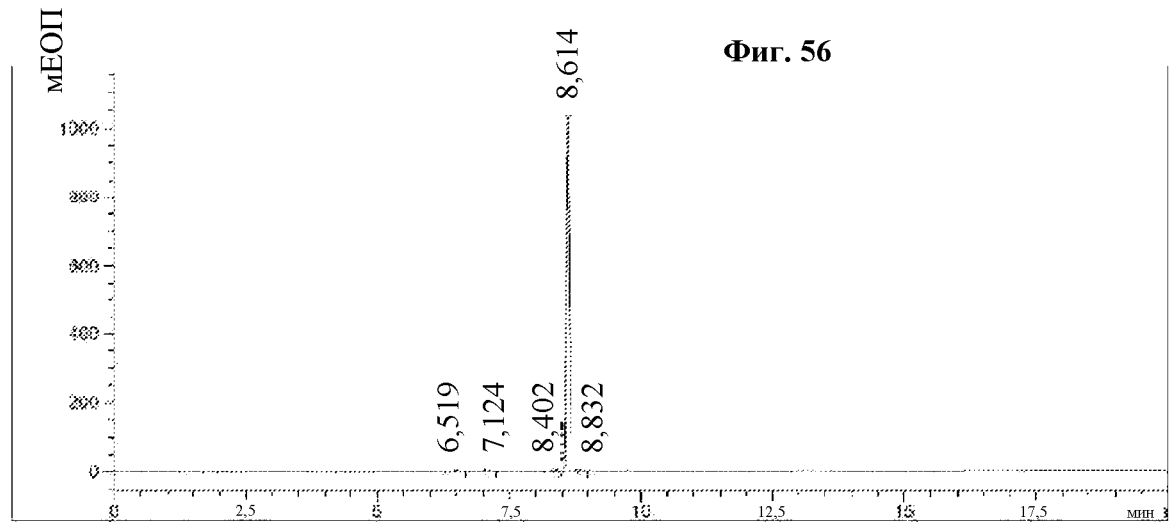


Фиг. 54



Фиг. 55





Фиг. 56

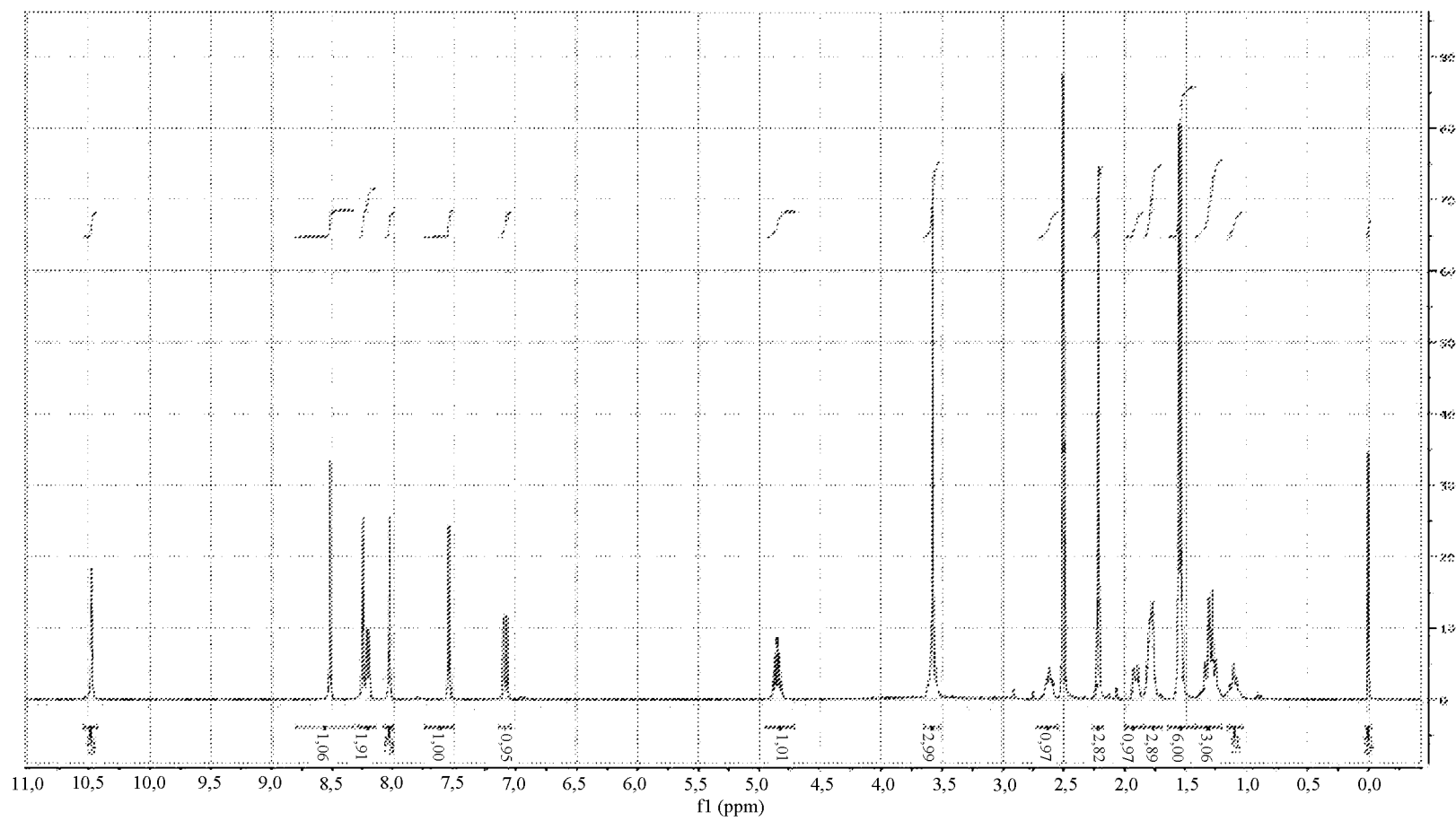
Описание площади в процентах

Сортировка : по сигналу
 Множитель : 1,0000
 Разбавление : 1,0000
 Использовали множитель и коэффициент разбавления для ISTD

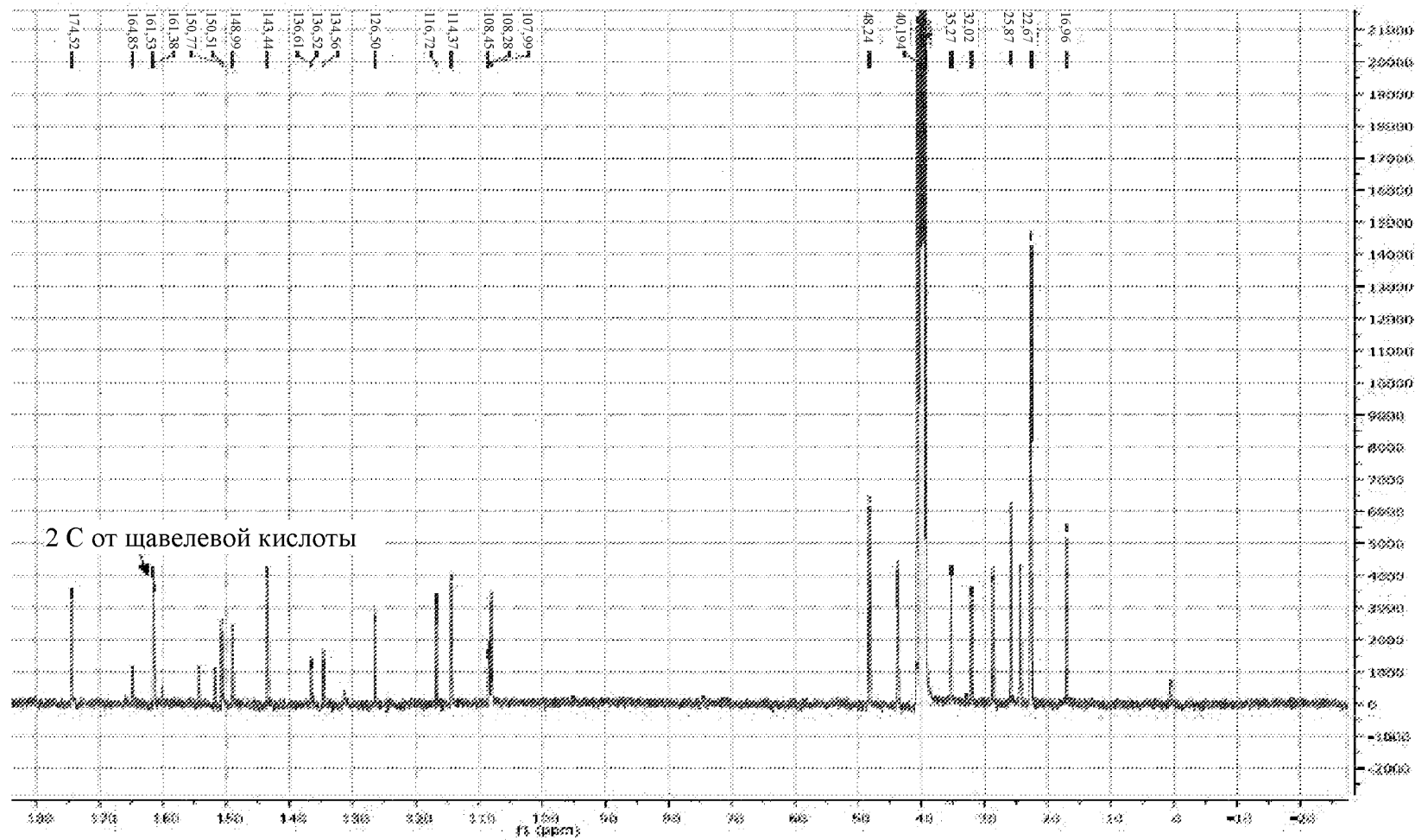
Сигнал 1: VWD1 A, длина волны = 254 нм

№ пика	Время удерж.[мин]	Тип	Ширина [мин]	Площадь мЕОП *с	Высота [мЕОП]	Площадь %
1	6,519	BB	0,0486	21,25125	6,70803	0,5076
2	7,124	BB	0,0488	5,68441	1,78563	0,1358
3	8,402	VV	0,0495	23,82475	7,35232	0,5690
4	8,614	VV	0,0570	4096,53418	1105,90588	97,8418
5	8,832		0,0622	39,60207	9,13472	0,9459
Всего :				4186,89666	1130,88660	

Фиг. 57



Фиг. 58



Фиг. 59

