

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491567 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.09.04

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.12.16

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

(31) 63/290,136

(72) Изобретатель:

(32) 2021.12.16

Пруль-Лафранс Каролин Иветт,
Волкова Эрика, Амедио, м.л., Джон К.
(US)

(33) US

(86) PCT/US2022/081795

(87) WO 2023/114995 2023.06.22

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение обеспечивает твердые формы 6-((3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и способы их получения и применения.

202491567

A1

A1

202491567

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581467EA/019

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ПИРАЗОЛО[3,4-D]ПИРИМИДИНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Родственная заявка

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущества предварительной заявки США № 63/290136, поданной 16 декабря 2021 г., полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

[0002] Семейство ферментов фосфодиэстераз (PDE) гидролизует cGMP и cAMP. Фермент PDE9 селективно гидролизует cGMP, а не cAMP. Было обнаружено, что PDE9 присутствует в различных тканях человека, а именно в семенниках, головном мозге, тонком кишечнике, скелетных мышцах, сердце, легких, тимусе и селезенке, а также в клетках гладких мышц в сосудистой сети человека в различных тканях.

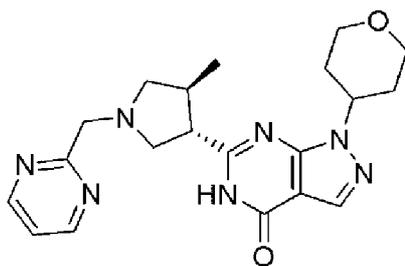
[0003] Множество физиологических процессов в сердечно-сосудистой, нервной и иммунной системах контролируются путем NO/cGMP, включая проводимость ионных каналов, гликогенолиз, клеточный апоптоз и расслабление гладких мышц. В кровеносных сосудах расслабление гладких мышц сосудов приводит к расширению сосудов и усилению кровотока. Уменьшая или предотвращая гидролиз cGMP посредством PDE9, ингибиторы PDE9 повышают внутриклеточный уровень cGMP, тем самым усиливая или продлевая его эффекты.

[0004] Соответственно, существует потребность в ингибиторах PDE9, которые эффективны при лечении состояний, которые можно регулировать или нормализовать путем ингибирования PDE9. Настоящее изобретение направлено на удовлетворение таких потребностей.

Сущность изобретения

[0005] Настоящее изобретение обеспечивает твердые формы 6-((3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и способы их получения и применения.

[0006] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму А 6-((3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (Соединение X) следующей структуры:



(X),

где твердая форма А характеризуется картиной рентгеновской порошковой

дифракции с пиками при приблизительно 18,9, 20,4 и 23,1 °2 Θ при использовании Cu K α излучения.

[0007] В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму В Соединения X, где твердая форма В характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 8,0, 15,0 и 19,3 °2 Θ при использовании Cu K α излучения.

[0008] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму С Соединения X, где твердая форма С характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 8,6, 8,7, 15,0 и 18,9 °2 Θ при использовании Cu K α излучения.

[0009] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму D Соединения X, где твердая форма D характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 9,1, 6,8 и 15,5 °2 Θ при использовании Cu K α излучения.

[0010] Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие твердую форму А, В, С, или D, раскрытую в настоящей заявке, и фармацевтически приемлемые носители или эксципиенты.

[0011] Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту твердой формы А, В, С, или D или фармацевтических композиций, включающих твердую форму А, В, С или D, раскрытую в настоящей заявке.

Краткое описание чертежей

[0012] **Фиг. 1А** представляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XRPD) твердой формы А, показывающую весь диапазон углов от 0 °2 Θ до 60 °2 Θ .

[0013] **Фиг. 1В** представляет XRPD твердой формы А, показывающую весь диапазон углов от около 9 °2 Θ около 30 °2 Θ .

[0014] **Фиг. 1С** представляет XRPD твердой формы А, показывающую весь диапазон углов от около 31 °2 Θ до около 55 °2 Θ .

[0015] **Фиг. 2** представляет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) твердой формы А.

[0016] **Фиг. 3** представляет термограмму термогравиметрического анализа (TG) твердой формы А.

[0017] **Фиг. 4** представляет инфракрасный спектр с Фурье-преобразованием твердой формы А.

[0018] **Фиг. 5** представляет Рамановский спектр с Фурье-преобразованием твердой формы А.

[0019] **Фиг. 6** представляет спектр ¹³C твердотельного ядерного магнитного резонанса твердой формы А.

[0020] **Фиг. 7** представляет изотерму динамической сорбции паров для твердой формы А.

[0021] **Фиг. 8** представляет микрофотографию твердой формы А (неизмельченной) с 40-кратным увеличением.

[0022] **Фиг. 9** представляет собой микрофотографию твердой формы А (измельченной) с 40-кратным увеличением.

[0023] **Фиг. 10** представляет микрофотографию твердой формы А (неизмельченной) с 7-кратным увеличением.

[0024] **Фиг. 11** представляет график, показывающий растворимость твердой формы А в зависимости от температуры в различных растворителях.

[0025] **Фиг. 12** представляет XRPD твердой формы В, показывающую диапазон углов от $0^{\circ}2\theta$ до $35^{\circ}2\theta$.

[0026] **Фиг. 13** представляет серию VT-XRPD твердой формы В, показывающую диапазон углов от $0^{\circ}2\theta$ до $35^{\circ}2\theta$.

[0027] **Фиг. 14** представляет серию VT-XRPD твердой формы В, показывающую диапазон углов от $0^{\circ}2\theta$ до $35^{\circ}2\theta$.

[0028] **Фиг. 15** представляет изотерму динамической сорбции паров (DVS) для твердой формы В.

[0029] **Фиг. 16** представляет серию изображений твердой формы В, полученных методом поляризационной световой микроскопии (PLM) при 20-кратном увеличении.

[0030] **Фиг. 17** представляет серию изображений твердой формы В, полученных методом поляризационной световой микроскопии при 5-кратном (слева) и 50-кратном (справа) увеличении.

[0031] **Фиг. 18** представляет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа (TG/DSC) твердой формы В.

[0032] **Фиг. 19** представляет термограмму DSC твердой формы В.

[0033] **Фиг. 20** представляет инфракрасный спектр с Фурье-преобразованием твердой формы В.

[0034] **Фиг. 21** представляет серию XRPD 7-дневной оценки стабильности твердой формы В.

[0035] **Фиг. 22** представляет серию VH-XRPD твердой формы В.

[0036] **Фиг. 23** представляет серию VH-XRPD твердой формы В.

[0037] **Фиг. 24** представляет серию VH-XRPD твердой формы В.

[0038] **Фиг. 25** представляет серию XRPD оценки термодинамической растворимости твердой формы В.

[0039] **Фиг. 26** представляет XRPD твердой формы С, показывающую диапазон углов от $0^{\circ}2\theta$ до $35^{\circ}2\theta$.

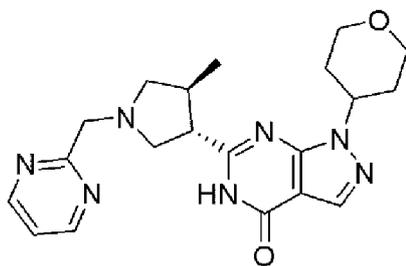
[0040] **Фиг. 27** представляет XRDP твердой формы D.

[0041] **Фиг. 28** представляет термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа (TG/DSC) твердой формы D.

Подробное описание изобретения

Твердые формы

[0042] Настоящее изобретение обеспечивает полиморфы 6-((3S,4S)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-она (Соединение X) следующей структуры:



(X).

Твердая форма А (“Форма А”)

[0043] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму А Соединения X, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») с пиками при приблизительно 18,9, 20,4 и 23,1 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 9,6, 17,2, 18,9, 20,4 и 23,1 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 9,6, 17,2, 18,9, 20,4, 20,7, 21,9, 23,1 и 24,5 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 9,6, 10,9, 17,2, 18,2, 18,9, 20,4, 20,7, 21,9, 23,1, 24,5, 25,1, 25,6, 28,9 и 32,9 °2 θ при использовании Cu K α излучения.

[0044] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что указанный пик XRPD может изменяться в пределах $\pm 0,2$ °2 θ . В некоторых вариантах осуществления твердая форма А Соединения X характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») с пиками при 18,9 $\pm 0,2$, 20,4 $\pm 0,2$ и 23,1 $\pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD при 9,6 $\pm 0,2$, 17,2 $\pm 0,2$, 18,9 $\pm 0,2$, 20,4 $\pm 0,2$ и 23,1 $\pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD при 9,6 $\pm 0,2$, 17,2 $\pm 0,2$, 18,9 $\pm 0,2$, 20,4 $\pm 0,2$, 20,7 $\pm 0,2$, 21,9 $\pm 0,2$, 23,1 $\pm 0,2$ и 24,5 $\pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD при 9,6 $\pm 0,2$, 10,9 $\pm 0,2$, 17,2 $\pm 0,2$, 18,2 $\pm 0,2$, 18,9 $\pm 0,2$, 20,4 $\pm 0,2$, 20,7 $\pm 0,2$, 21,9 $\pm 0,2$, 23,1 $\pm 0,2$, 24,5 $\pm 0,2$, 25,1 $\pm 0,2$, 25,6 $\pm 0,2$, 28,9 $\pm 0,2$ и 32,9 $\pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения.

[0045] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что указанный пик XRPD может изменяться в пределах $\pm 0,1$ °2 θ . В некоторых вариантах осуществления твердая форма А Соединения X характеризуется картиной рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») с пиками при 18,9 $\pm 0,1$, 20,4 $\pm 0,1$ и 23,1 $\pm 0,1$ °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А

характеризуется тем, что имеет пики XRPD при $9,6 \pm 0,1$, $17,2 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$ и $23,1 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD при $9,6 \pm 0,1$, $17,2 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$, $21,9 \pm 0,1$, $23,1 \pm 0,1$ и $24,5 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD при $9,6 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $17,2 \pm 0,1$, $18,2 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$, $20,4 \pm 0,1$, $20,7 \pm 0,1$, $21,9 \pm 0,1$, $23,1 \pm 0,1$, $24,5 \pm 0,1$, $25,1 \pm 0,1$, $25,6 \pm 0,1$, $28,9 \pm 0,1$ и $32,9 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения.

[0046] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов с первого по третий в таблице ниже:

Примечание: относительная интенсивность, указанная в столбце 4 (“Относительная интенсивность (%)”), представлена для сведения и не требуется в качестве части характеристики пиков XRPD.

Угол (° 2-тета)	Угол (° 2-тета)	Угол (° 2-тета)	Относительная интенсивность (%)
9,6	$9,6 \pm 0,2$	$9,6 \pm 0,1$	51,8
10,9	$10,9 \pm 0,2$	$10,9 \pm 0,1$	16,4
11,5	$11,5 \pm 0,2$	$11,5 \pm 0,1$	5,4
12,3	$12,3 \pm 0,2$	$12,3 \pm 0,1$	6
13,8	$13,8 \pm 0,2$	$13,8 \pm 0,1$	7,1
15,8	$15,8 \pm 0,2$	$15,8 \pm 0,1$	7,1
16,4	$16,4 \pm 0,2$	$16,4 \pm 0,1$	6,3
17,2	$17,2 \pm 0,2$	$17,2 \pm 0,1$	59,9
18,2	$18,2 \pm 0,2$	$18,2 \pm 0,1$	12,2
18,9	$18,9 \pm 0,2$	$18,9 \pm 0,1$	98,3
20,4	$20,4 \pm 0,2$	$20,4 \pm 0,1$	100
20,7	$20,7 \pm 0,2$	$20,7 \pm 0,1$	33
21,9	$21,9 \pm 0,2$	$21,9 \pm 0,1$	25,3
23,1	$23,1 \pm 0,2$	$23,1 \pm 0,1$	82,1
24,5	$24,5 \pm 0,2$	$24,5 \pm 0,1$	31,6
25,1	$25,1 \pm 0,2$	$25,1 \pm 0,1$	14
25,6	$25,6 \pm 0,2$	$25,6 \pm 0,1$	14,3
28,9	$28,9 \pm 0,2$	$28,9 \pm 0,1$	12
30	$30 \pm 0,2$	$30 \pm 0,1$	9,1
31	$31 \pm 0,2$	$31 \pm 0,1$	9,8

32,9	32,9 ± 0,2	32,9 ± 0,1	14,6
33,8	33,8 ± 0,2	33,8 ± 0,1	6
35,8	35,8 ± 0,2	35,8 ± 0,1	9,3
36,7	36,7 ± 0,2	36,7 ± 0,1	5,2

[0047] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0042], [0043] и [0044] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице выше (остальные различные пики выбраны из столбца 1 для вариантов осуществления в абзаце [0042], из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0043] или из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0044], соответственно).

[0048] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов с первого по третий в таблице ниже:

Примечание: относительная интенсивность, указанная в столбце 4 (“Относительная интенсивность (%)”), представлена для сведения и не требуется в качестве части характеристики пиков XRPD.

Угол (°2θ)	Угол (°2θ)	Угол (°2θ)	Относительная интенсивность
9,585853	9,585853 ± 0,2	9,585853 ± 0,1	0,518112
10,87268	10,87268 ± 0,2	10,87268 ± 0,1	0,16447
11,47872	11,47872 ± 0,2	11,47872 ± 0,1	0,054495
12,31546	12,31546 ± 0,2	12,31546 ± 0,1	0,059837
13,82144	13,82144 ± 0,2	13,82144 ± 0,1	0,070839
15,39587	15,39587 ± 0,2	15,39587 ± 0,1	0,009013
15,81057	15,81057 ± 0,2	15,81057 ± 0,1	0,071087
16,4368	16,4368 ± 0,2	16,4368 ± 0,1	0,063092
17,21252	17,21252 ± 0,2	17,21252 ± 0,1	0,599466
18,17312	18,17312 ± 0,2	18,17312 ± 0,1	0,122473
18,90844	18,90844 ± 0,2	18,90844 ± 0,1	0,983328
20,4398	20,4398 ± 0,2	20,4398 ± 0,1	1
20,7497	20,7497 ± 0,2	20,7497 ± 0,1	0,329777
21,8577	21,8577 ± 0,2	21,8577 ± 0,1	0,253024
22,62474	22,62474 ± 0,2	22,62474 ± 0,1	0,020469
23,07301	23,07301 ± 0,2	23,07301 ± 0,1	0,820795
23,86868	23,86868 ± 0,2	23,86868 ± 0,1	0,041937

24,45101	24,45101 ± 0,2	24,45101 ± 0,1	0,316004
25,1292	25,1292 ± 0,2	25,1292 ± 0,1	0,139713
25,56037	25,56037 ± 0,2	25,56037 ± 0,1	0,142751
25,91479	25,91479 ± 0,2	25,91479 ± 0,1	0,023046
27,07006	27,07006 ± 0,2	27,07006 ± 0,1	0,011894
27,89876	27,89876 ± 0,2	27,89876 ± 0,1	0,02229
28,56547	28,56547 ± 0,2	28,56547 ± 0,1	0,01067
28,91968	28,91968 ± 0,2	28,91968 ± 0,1	0,120061
30,00177	30,00177 ± 0,2	30,00177 ± 0,1	0,090712
30,29597	30,29597 ± 0,2	30,29597 ± 0,1	0,030314
30,99291	30,99291 ± 0,2	30,99291 ± 0,1	0,098103
31,60044	31,60044 ± 0,2	31,60044 ± 0,1	0,027813
31,95262	31,95262 ± 0,2	31,95262 ± 0,1	0,021351
32,93155	32,93155 ± 0,2	32,93155 ± 0,1	0,146419
33,84793	33,84793 ± 0,2	33,84793 ± 0,1	0,059528
34,89721	34,89721 ± 0,2	34,89721 ± 0,1	0,02884
35,34829	35,34829 ± 0,2	35,34829 ± 0,1	0,033626
35,76305	35,76305 ± 0,2	35,76305 ± 0,1	0,092904
36,65705	36,65705 ± 0,2	36,65705 ± 0,1	0,052422
37,3939	37,3939 ± 0,2	37,3939 ± 0,1	0,007051
38,33442	38,33442 ± 0,2	38,33442 ± 0,1	0,008377
39,1009	39,1009 ± 0,2	39,1009 ± 0,1	0,033081
39,62588	39,62588 ± 0,2	39,62588 ± 0,1	0,028605
40,32828	40,32828 ± 0,2	40,32828 ± 0,1	0,00847
40,9116	40,9116 ± 0,2	40,9116 ± 0,1	0,043316
41,60553	41,60553 ± 0,2	41,60553 ± 0,1	0,013904
42,49117	42,49117 ± 0,2	42,49117 ± 0,1	0,028256
42,98194	42,98194 ± 0,2	42,98194 ± 0,1	0,013539
43,74369	43,74369 ± 0,2	43,74369 ± 0,1	0,017109
45,88631	45,88631 ± 0,2	45,88631 ± 0,1	0,019922
47,47183	47,47183 ± 0,2	47,47183 ± 0,1	0,013344
49,46794	49,46794 ± 0,2	49,46794 ± 0,1	0,008523
50,51641	50,51641 ± 0,2	50,51641 ± 0,1	0,014503
52,10043	52,10043 ± 0,2	52,10043 ± 0,1	0,010835

54,03993	54,03993 ± 0,2	54,03993 ± 0,1	0,008078
54,76259	54,76259 ± 0,2	54,76259 ± 0,1	0,005109

[0049] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0042], [0043] и [0044] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице выше (остальные различные пики выбраны из столбца 1 для вариантов осуществления в абзаце [0042], из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0043] или из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0044], соответственно).

[0050] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется картиной XRPD, по существу аналогичной той, которая представлена на **Фиг. 1А**.

[0051] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется эндотермическим явлением с началом между приблизительно 155°C и приблизительно 168°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется эндотермическим явлением с температурой максимума при приблизительно 162°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах ± 2°C. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется эндотермическим явлением с началом между 155 ± 2°C и 168 ± 2°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется эндотермическим явлением с температурой максимума при 162 ± 2°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах ± 1°C. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется эндотермическим явлением с началом между 155 ± 1°C и 168 ± 1°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется эндотермическим явлением с температурой максимума при 162 ± 1°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на **Фиг. 2**.

[0052] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А демонстрирует потерю массы от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,3% в диапазоне от приблизительно 150°C до приблизительно 225°C, как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А демонстрирует потерю массы приблизительно 0,11% в диапазоне от приблизительно 150°C до приблизительно 225°C, как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах ± 2°C. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А демонстрирует потерю массы от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,3% в диапазоне от 150 ± 2°C до 225 ± 2°C, как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А демонстрирует потерю массы приблизительно 0,11% в диапазоне от 150 ± 2°C до 225 ± 2°C,

как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах $\pm 1^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А демонстрирует потерю массы от приблизительно 0,05% до приблизительно 0,3% в диапазоне от $150 \pm 1^\circ\text{C}$ до $225 \pm 1^\circ\text{C}$, как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А демонстрирует потерю массы приблизительно 0,11% в диапазоне от $150 \pm 1^\circ\text{C}$ до $225 \pm 1^\circ\text{C}$, как определено методом TGA.

[0053] Твердая форма А является негигроскопичной. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А демонстрирует негигроскопичность в диапазоне от 0% до 90% относительной влажности (RH) при приблизительно 25°C (*например*, поглощения воды менее 0,2% масс/масс). В некоторых вариантах осуществления твердая форма А демонстрирует негигроскопичность в диапазоне от 0% до 70% относительной влажности (RH) при приблизительно 25°C (*например*, поглощения воды менее 0,2% масс/масс).

[0054] Твердая форма А является стабильной. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А является стабильной (*например*, без снижения чистоты, определяемой по % площади ВЭЖХ, или изменения полиморфной формы) при различных условиях хранения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма А является стабильной (*например*, без снижения % чистоты, определяемого по площади ВЭЖХ, или изменения полиморфной формы) при приблизительно от 20°C до приблизительно 90°C (*например*, 22°C , 25°C , 40°C , 50°C , 60°C , 70°C или 80°C) в течение по меньшей мере одной недели, предпочтительно по меньшей мере двух недель, предпочтительно по меньшей мере трех недель, предпочтительно по меньшей мере одного месяца, предпочтительно по меньшей мере двух месяцев, предпочтительно по меньшей мере трех месяцев, предпочтительно по меньшей мере четырех месяцев, предпочтительно по меньшей мере шести месяцев, предпочтительно по меньшей мере одного года, предпочтительно по меньшей мере двух лет, предпочтительно по меньшей мере трех лет, предпочтительно по меньшей мере четырех лет, предпочтительно по меньшей мере пяти лет.

[0055] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А является стабильной (*например*, без снижения % чистоты, определяемого по площади ВЭЖХ, или изменения полиморфной формы) при приблизительно от 20% относительной влажности (RH) до приблизительно 98% относительной влажности (RH) (*например*, 40% RH, 60% RH, 75% RH или 96% RH) в течение по меньшей мере одной недели, предпочтительно по меньшей мере двух недель, предпочтительно по меньшей мере трех недель, предпочтительно по меньшей мере одного месяца, предпочтительно по меньшей мере двух месяцев, предпочтительно по меньшей мере трех месяцев, предпочтительно по меньшей мере четырех месяцев, предпочтительно по меньшей мере шести месяцев, предпочтительно по меньшей мере одного года, предпочтительно по меньшей мере двух лет, предпочтительно по меньшей мере трех лет, предпочтительно по меньшей мере четырех лет, предпочтительно по меньшей мере пяти лет.

[0056] В некоторых вариантах осуществления твердая форма А является стабильной

(например, без снижения % чистоты, определяемого по площади ВЭЖХ, или изменения полиморфной формы) при 40°C/75% относительной влажности (RH) в течение по меньшей мере одной недели, предпочтительно по меньшей мере двух недель, предпочтительно по меньшей мере трех недель, предпочтительно по меньшей мере одного месяца, предпочтительно по меньшей мере двух месяцев, предпочтительно по меньшей мере трех месяцев, предпочтительно по меньшей мере четырех месяцев, предпочтительно по меньшей мере шести месяцев, предпочтительно по меньшей мере одного года, предпочтительно по меньшей мере двух лет, предпочтительно по меньшей мере трех лет, предпочтительно по меньшей мере четырех лет, предпочтительно по меньшей мере пяти лет.

[0057] Твердая форма А не является гидратом. Твердая форма А не является сольватом.

[0058] Твердая форма А представляет собой безводную твердую форму.

[0059] Твердая форма А представляет собой негигроскопичную твердую форму.

[0060] Твердая форма А представляет собой безводную и негигроскопичную твердую форму.

[0061] Твердая форма А безводную, ансольватную и негигроскопичную твердую форму.

[0062] В некоторых вариантах осуществления твердую форму А получают путем суспендирования аморфной формы Соединения X в растворителе. В некоторых вариантах осуществления твердую форму А получают путем суспендирования аморфной формы Соединения X в растворителе, выбранном из тетрагидрофурана, этилацетата, изопропилового спирта, толуола, гептана, воды, 1-бутанола, 1,2-ксилола, ацетона и этанола и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления твердую форму А получают путем суспендирования аморфной формы Соединения X в растворителе, выбранном из тетрагидрофурана, этилацетата, изопропилового спирта, гептана, 1,2-ксилола, ацетона и этанола и любой их комбинации. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при приблизительно 20°C. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при приблизительно 40°C. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при непрерывном перемешивании.

[0063] В некоторых вариантах осуществления твердую форму А получают способом, включающим: объединение аморфной формы Соединения X с растворителем с образованием смеси; нагревание смеси с образованием раствора и охлаждение раствора; и необязательно выделение твердой формы А. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран, этилацетат, изопропиловый спирт, толуол, гептан, воду, 1-бутанол, 1,2-ксилол, ацетон и этанол и любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран, этилацетат, изопропиловый спирт, гептан, 1,2-ксилол, ацетон и этанол и любую их

комбинацию. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры около 30°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры около 35°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры около 40°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры около 45°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры около 50°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры более 30°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры более 40°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры более 50°C. В некоторых вариантах осуществления раствор охлаждают до температуры около или ниже 25°C. В некоторых вариантах осуществления раствор охлаждают до температуры около или ниже 20°C. В некоторых вариантах осуществления раствор охлаждают до температуры около или ниже 15°C. В некоторых вариантах осуществления охлаждение включает несколько стадий охлаждения. В некоторых вариантах осуществления охлаждение включает охлаждение до первой температуры с последующим охлаждением до второй температуры.

Твердая форма В (“Форма В”)

[0064] В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму В Соединения X, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») с пиками при приблизительно 8,0, 15,0 и 19,3 °2θ при использовании Cu Kα излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,0, 15,0, 19,3, 25,6 и 26,9 °2θ при использовании Cu Kα излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,0, 15,0, 16,2, 19,3, 19,6, 25,6 и 26,9 °2θ при использовании Cu Kα излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,0, 14,5, 15,0, 16,2, 19,3, 19,6, 25,3, 25,6, 26,9, 28,8, 28,9 и 29,2 °2θ при использовании Cu Kα излучения.

[0065] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что указанный пик XRPD может изменяться в пределах ± 0,2 °2θ. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,0 ± 0,2, 15,0 ± 0,2 и 19,3 ± 0,2 °2θ при использовании Cu Kα излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,0 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 19,3 ± 0,2, 25,6 ± 0,2 и 26,9 ± 0,2 °2θ при использовании Cu Kα излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,0 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 16,2 ± 0,2, 19,3 ± 0,2, 19,6 ± 0,2, 25,6 ± 0,2 и 26,9 ± 0,2 °2θ при использовании Cu Kα излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,0 ± 0,2, 14,5 ± 0,2, 15,0 ± 0,2, 16,2 ± 0,2, 19,3 ± 0,2, 19,6 ± 0,2, 25,3 ± 0,2, 25,6 ± 0,2, 26,9 ± 0,2, 28,8 ± 0,2, 28,9 ± 0,2 и 29,2 ± 0,2 °2θ при использовании Cu Kα излучения.

[0066] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что указанный пик XRPD может изменяться в пределах $\pm 0,1$ °2 θ . В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,0 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$ и $19,3 \pm 0,1$ °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,0 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$, $25,6 \pm 0,1$ и $26,9 \pm 0,1$ °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,0 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$, $19,6 \pm 0,1$, $25,6 \pm 0,1$ и $26,9 \pm 0,1$ °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,0 \pm 0,1$, $14,5 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $16,2 \pm 0,1$, $19,3 \pm 0,1$, $19,6 \pm 0,1$, $25,3 \pm 0,1$, $25,6 \pm 0,1$, $26,9 \pm 0,1$, $28,8 \pm 0,1$, $28,9 \pm 0,1$ и $29,2 \pm 0,1$ °2 θ при использовании Cu K α излучения.

[0067] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [°2 θ]	Положение [°2 θ]	Положение [°2 θ]
2	7,9617	$7,9617 \pm 0,2$	$7,9617 \pm 0,1$
4	14,4830	$14,4830 \pm 0,2$	$14,4830 \pm 0,1$
6	15,0352	$15,0352 \pm 0,2$	$15,0352 \pm 0,1$
7	16,1972	$16,1972 \pm 0,2$	$16,1972 \pm 0,1$
9	19,3304	$19,3304 \pm 0,2$	$19,3304 \pm 0,1$
10	19,6443	$19,6443 \pm 0,2$	$19,6443 \pm 0,1$
18	25,3319	$25,3319 \pm 0,2$	$25,3319 \pm 0,1$
19	25,6353	$25,6353 \pm 0,2$	$25,6353 \pm 0,1$
23	26,8902	$26,8902 \pm 0,2$	$26,8902 \pm 0,1$
27	28,8367	$28,8367 \pm 0,2$	$28,8367 \pm 0,1$
28	28,8991	$28,8991 \pm 0,2$	$28,8991 \pm 0,1$
29	29,2181	$29,2181 \pm 0,2$	$29,2181 \pm 0,1$

[0068] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется пиками XRPD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0063], [0064] и [0065] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XRPD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0063], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0064] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0065], соответственно).

[0069] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета),

показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [$^{\circ}2\Theta$]	Положение [$^{\circ}2\Theta$]	Положение [$^{\circ}2\Theta$]
2	8,0	$8,0 \pm 0,2$	$8,0 \pm 0,1$
4	14,5	$14,5 \pm 0,2$	$14,5 \pm 0,1$
6	15,0	$15,0 \pm 0,2$	$15,0 \pm 0,1$
7	16,2	$16,2 \pm 0,2$	$16,2 \pm 0,1$
9	19,3	$19,3 \pm 0,2$	$19,3 \pm 0,1$
10	19,6	$19,6 \pm 0,2$	$19,6 \pm 0,1$
18	25,3	$25,3 \pm 0,2$	$25,3 \pm 0,1$
19	25,6	$25,6 \pm 0,2$	$25,6 \pm 0,1$
23	26,9	$26,9 \pm 0,2$	$26,9 \pm 0,1$
27	28,8	$28,8 \pm 0,2$	$28,8 \pm 0,1$
28	28,9	$28,9 \pm 0,2$	$28,9 \pm 0,1$
29	$29,2 \pm 0,2$	$29,2 \pm 0,2$	$29,2 \pm 0,1$

[0070] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0063], [0064] и [0065] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0063], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0064] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0065], соответственно).

[0071] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или $^{\circ}$ 2-тета), показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [$^{\circ}2\Theta$]	Положение [$^{\circ}2\Theta$]	Положение [$^{\circ}2\Theta$]
1	7,2224	7,2224 \pm 0,2	7,2224 \pm 0,1
2	7,9617	7,9617 \pm 0,2	7,9617 \pm 0,1
3	12,9094	12,9094 \pm 0,2	12,9094 \pm 0,1
4	14,4830	14,4830 \pm 0,2	14,4830 \pm 0,1
5	14,6445	14,6445 \pm 0,2	14,6445 \pm 0,1
6	15,0352	15,0352 \pm 0,2	15,0352 \pm 0,1
7	16,1972	16,1972 \pm 0,2	16,1972 \pm 0,1
8	18,3297	18,3297 \pm 0,2	18,3297 \pm 0,1
9	19,3304	19,3304 \pm 0,2	19,3304 \pm 0,1
10	19,6443	19,6443 \pm 0,2	19,6443 \pm 0,1
11	20,4537	20,4537 \pm 0,2	20,4537 \pm 0,1
12	20,6760	20,6760 \pm 0,2	20,6760 \pm 0,1
13	21,8332	21,8332 \pm 0,2	21,8332 \pm 0,1
14	23,2910	23,2910 \pm 0,2	23,2910 \pm 0,1
15	23,4817	23,4817 \pm 0,2	23,4817 \pm 0,1
16	24,0724	24,0724 \pm 0,2	24,0724 \pm 0,1
17	24,3417	24,3417 \pm 0,2	24,3417 \pm 0,1
18	25,3319	25,3319 \pm 0,2	25,3319 \pm 0,1
19	25,6353	25,6353 \pm 0,2	25,6353 \pm 0,1
20	26,0027	26,0027 \pm 0,2	26,0027 \pm 0,1
21	26,4025	26,4025 \pm 0,2	26,4025 \pm 0,1
22	26,6586	26,6586 \pm 0,2	26,6586 \pm 0,1
23	26,8902	26,8902 \pm 0,2	26,8902 \pm 0,1
24	27,3465	27,3465 \pm 0,2	27,3465 \pm 0,1
25	27,6420	27,6420 \pm 0,2	27,6420 \pm 0,1
26	28,0770	28,0770 \pm 0,2	28,0770 \pm 0,1
27	28,8367	28,8367 \pm 0,2	28,8367 \pm 0,1
28	28,8991	28,8991 \pm 0,2	28,8991 \pm 0,1
29	29,2181	29,2181 \pm 0,2	29,2181 \pm 0,1
30	29,5288	29,5288 \pm 0,2	29,5288 \pm 0,1
31	29,7824	29,7824 \pm 0,2	29,7824 \pm 0,1
32	30,3801	30,3801 \pm 0,2	30,3801 \pm 0,1
33	30,9764	30,9764 \pm 0,2	30,9764 \pm 0,1

34	31,9562	31,9562 ± 0,2	31,9562 ± 0,1
35	32,4439	32,4439 ± 0,2	32,4439 ± 0,1
36	32,9341	32,9341 ± 0,2	32,9341 ± 0,1
37	33,9212	33,9212 ± 0,2	33,9212 ± 0,1

[0072] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0063], [0064] и [0065] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0063], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0064] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0065], соответственно).

[0073] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется картиной XRPD, по существу аналогичной той, которая представлена на **Фиг. 12**.

[0074] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тремя эндотермическими явлениями с началом при приблизительно 39°C и температурой максимума при приблизительно 85°C; началом при приблизительно 127°C и температурой максимума при приблизительно 131°C; и/или началом при приблизительно 162°C и температурой максимума при приблизительно 163°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим явлением с началом при приблизительно 39°C и температурой максимума при приблизительно 85°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим явлением с началом при приблизительно 127°C и температурой максимума при приблизительно 131°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим явлением с началом при приблизительно 162°C и температурой максимума при приблизительно 163°C, как определено методом DSC.

[0075] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах ± 2°C. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тремя эндотермическими явлениями с началом при приблизительно 39 ± 2°C и температурой максимума при приблизительно 85 ± 2°C; началом при приблизительно 127 ± 2°C и температурой максимума при приблизительно 131 ± 2°C; и/или началом при приблизительно 162 ± 2°C и температурой максимума при приблизительно 163 ± 2°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим явлением с началом при приблизительно 39 ± 2°C и температурой максимума при приблизительно 85 ± 2°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим явлением с началом при приблизительно 127 ± 2°C и температурой максимума при приблизительно 131 ± 2°C, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим

явлением с началом при приблизительно $162 \pm 2^\circ\text{C}$ и температурой максимума при приблизительно $163 \pm 2^\circ\text{C}$, как определено методом DSC.

[0076] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах $\pm 1^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется тремя эндотермическими явлениями с началом при приблизительно $39 \pm 1^\circ\text{C}$ и температурой максимума при приблизительно $85 \pm 1^\circ\text{C}$; началом при приблизительно $127 \pm 1^\circ\text{C}$ и температурой максимума при приблизительно $131 \pm 1^\circ\text{C}$; и/или началом при приблизительно $162 \pm 1^\circ\text{C}$ и температурой максимума при приблизительно $163 \pm 1^\circ\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим явлением с началом при приблизительно $39 \pm 1^\circ\text{C}$ и температурой максимума при приблизительно $85 \pm 1^\circ\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим явлением с началом при приблизительно $127 \pm 1^\circ\text{C}$ и температурой максимума при приблизительно $131 \pm 1^\circ\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется эндотермическим явлением с началом при приблизительно $162 \pm 1^\circ\text{C}$ и температурой максимума при приблизительно $163 \pm 1^\circ\text{C}$, как определено методом DSC.

[0077] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на **Фиг. 19**.

[0078] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В демонстрирует потерю массы от приблизительно 3% до приблизительно 5% в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 100°C , как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В демонстрирует потерю массы от приблизительно 3,5% до приблизительно 4,5% в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 100°C , как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В демонстрирует потерю массы приблизительно 4% в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 100°C , как определено методом TGA.

[0079] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность процента потери массы находится в пределах $\pm 0,3\%$; а вариабельность температуры находится в пределах $\pm 3^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В демонстрирует потерю массы от приблизительно $3 \pm 0,3\%$ до приблизительно $5 \pm 0,3\%$ в диапазоне от приблизительно $25 \pm 3^\circ\text{C}$ до приблизительно $100 \pm 3^\circ\text{C}$, как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В демонстрирует потерю массы от приблизительно $3,5 \pm 0,3\%$ до приблизительно $4,5 \pm 0,3\%$ в диапазоне от приблизительно $25 \pm 3^\circ\text{C}$ до приблизительно $100 \pm 3^\circ\text{C}$, как определено методом TGA. В некоторых вариантах осуществления твердая форма В демонстрирует потерю массы приблизительно $4 \pm 0,3\%$ в диапазоне от приблизительно $25 \pm 3^\circ\text{C}$ до приблизительно $100 \pm 3^\circ\text{C}$, как определено методом TGA.

[0080] В некоторых вариантах осуществления твердая форма В представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления Твердая форма В представляет собой

гидрат.

[0081] В некоторых вариантах осуществления твердую форму В получают путем суспендирования аморфной формы Соединения Х в растворителе, включающем воду. В некоторых вариантах осуществления твердую форму В получают путем суспендирования аморфной формы Соединения Х в воде. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при приблизительно 20°C. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при приблизительно 25°C. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при приблизительно 40°C. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при непрерывном перемешивании.

[0082] В некоторых вариантах осуществления твердую форму В получают способом, включающим: объединение аморфной формы Соединения Х с растворителем, включающим воду, с образованием смеси; нагревание смеси с образованием раствора и охлаждение раствора; и необязательно выделение твердой формы В. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой воду. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры приблизительно 30°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры приблизительно 35°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры приблизительно 40°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры приблизительно 45°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры приблизительно 50°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры более 30°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры более 40°C. В некоторых вариантах осуществления раствор нагревают до температуры более 50°C. В некоторых вариантах осуществления раствор охлаждают до температуры приблизительно 25°C или ниже. В некоторых вариантах осуществления раствор охлаждают до температуры приблизительно 20°C или ниже. В некоторых вариантах осуществления раствор охлаждают до температуры приблизительно 15°C или ниже. В некоторых вариантах осуществления охлаждение включает несколько стадий охлаждения. В некоторых вариантах осуществления охлаждение включает охлаждение до первой температуры с последующим охлаждением до второй температуры.

Твердая форма С ("Форма С")

[0083] В еще одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму С Соединения Х, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») с пиками при приблизительно 8,6, 8,7, 15,0, 18,9 и 24,7 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,6, 8,7, 15,0, 18,9, 19,6, 19,7, 24,7 и 26,2 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 8,6, 8,7, 15,0, 17,2, 18,9, 19,6, 19,7, 21,3, 23,6, 24,7, 26,2, 26,6, 28,1, 28,8 и 30,3 °2 θ при использовании Cu K α излучения.

[0084] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что указанный пик XRPD может изменяться в пределах $\pm 0,2$ °2 Θ . В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,6 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $24,7 \pm 0,2$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,6 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$ и $26,2 \pm 0,2$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,6 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $23,6 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $26,6 \pm 0,2$, $28,1 \pm 0,2$, $28,8 \pm 0,2$ и $30,3 \pm 0,2$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения.

[0085] В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что указанный пик XRPD может изменяться в пределах $\pm 0,1$ °2 Θ . В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,6 \pm 0,1$, $8,7 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$ и $24,7 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,6 \pm 0,1$, $8,7 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$, $19,6 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $24,7 \pm 0,1$ и $26,2 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $8,6 \pm 0,1$, $8,7 \pm 0,1$, $15,0 \pm 0,1$, $17,2 \pm 0,1$, $18,9 \pm 0,1$, $19,6 \pm 0,1$, $19,7 \pm 0,1$, $21,3 \pm 0,1$, $23,6 \pm 0,1$, $24,7 \pm 0,1$, $26,2 \pm 0,1$, $26,6 \pm 0,1$, $28,1 \pm 0,1$, $28,8 \pm 0,1$ и $30,3 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения.

[0086] В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [°2 Θ]	Положение [°2 Θ]	Положение [°2 Θ]
2	8,6307	$8,6307 \pm 0,2$	$8,6307 \pm 0,1$
3	8,6800	$8,6800 \pm 0,2$	$8,6800 \pm 0,1$
8	15,0544	$15,0544 \pm 0,2$	$15,0544 \pm 0,1$
10	17,2160	$17,2160 \pm 0,2$	$17,2160 \pm 0,1$
12	18,8879	$18,8879 \pm 0,2$	$18,8879 \pm 0,1$
13	19,6118	$19,6118 \pm 0,2$	$19,6118 \pm 0,1$
14	19,6608	$19,6608 \pm 0,2$	$19,6608 \pm 0,1$
16	21,3028	$21,3028 \pm 0,2$	$21,3028 \pm 0,1$
18	23,5960	$23,5960 \pm 0,2$	$23,5960 \pm 0,1$
19	24,6607	$24,6607 \pm 0,2$	$24,6607 \pm 0,1$
21	26,1792	$26,1792 \pm 0,2$	$26,1792 \pm 0,1$
22	26,6081	$26,6081 \pm 0,2$	$26,6081 \pm 0,1$

25	28,1084	28,1084 ± 0,2	28,1084 ± 0,1
26	28,8196	28,8196 ± 0,2	28,8196 ± 0,1
28	30,3217	30,3217 ± 0,2	30,3217 ± 0,1

[0087] В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0082], [0083] и [0084] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0082], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0083] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0084], соответственно).

[0088] В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [°2θ]	Положение [°2θ]	Положение [°2θ]
2	8,6	8,6 ± 0,2	8,6 ± 0,1
3	8,7	8,7 ± 0,2	8,7 ± 0,1
8	15,0	15,0 ± 0,2	15,0 ± 0,1
10	17,2	17,2 ± 0,2	17,2 ± 0,1
12	18,9	18,9 ± 0,2	18,9 ± 0,1
13	19,6	19,6 ± 0,2	19,6 ± 0,1
14	19,7	19,7 ± 0,2	19,7 ± 0,1
16	21,3	21,3 ± 0,2	21,3 ± 0,1
18	23,6	23,6 ± 0,2	23,6 ± 0,1
19	24,7	24,7 ± 0,2	24,7 ± 0,1
21	26,2	26,2 ± 0,2	26,2 ± 0,1
22	26,6	26,6 ± 0,2	26,6 ± 0,1
25	28,1	28,1 ± 0,2	28,1 ± 0,1
26	28,8	28,8 ± 0,2	28,8 ± 0,1
28	30,3	30,3 ± 0,2	30,3 ± 0,1

[0089] В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0082], [0083] и [0084] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0082], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0083] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0084], соответственно).

[0090] В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется тем,

что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [°2θ]	Положение [°2θ]	Положение [°2θ]
1	6,5940	6,5940 ± 0,2	6,5940 ± 0,1
2	8,6307	8,6307 ± 0,2	8,6307 ± 0,1
3	8,6800	8,6800 ± 0,2	8,6800 ± 0,1
4	9,8297	9,8297 ± 0,2	9,8297 ± 0,1
5	10,7748	10,7748 ± 0,2	10,7748 ± 0,1
6	13,9580	13,9580 ± 0,2	13,9580 ± 0,1
7	14,3052	14,3052 ± 0,2	14,3052 ± 0,1
8	15,0544	15,0544 ± 0,2	15,0544 ± 0,1
9	15,6976	15,6976 ± 0,2	15,6976 ± 0,1
10	17,2160	17,2160 ± 0,2	17,2160 ± 0,1
11	18,0435	18,0435 ± 0,2	18,0435 ± 0,1
12	18,8879	18,8879 ± 0,2	18,8879 ± 0,1
13	19,6118	19,6118 ± 0,2	19,6118 ± 0,1
14	19,6608	19,6608 ± 0,2	19,6608 ± 0,1
15	20,0644	20,0644 ± 0,2	20,0644 ± 0,1
16	21,3028	21,3028 ± 0,2	21,3028 ± 0,1
17	23,2634	23,2634 ± 0,2	23,2634 ± 0,1
18	23,5960	23,5960 ± 0,2	23,5960 ± 0,1
19	24,6607	24,6607 ± 0,2	24,6607 ± 0,1
20	25,5933	25,5933 ± 0,2	25,5933 ± 0,1
21	26,1792	26,1792 ± 0,2	26,1792 ± 0,1
22	26,6081	26,6081 ± 0,2	26,6081 ± 0,1
23	26,9510	26,9510 ± 0,2	26,9510 ± 0,1
24	27,5251	27,5251 ± 0,2	27,5251 ± 0,1
25	28,1084	28,1084 ± 0,2	28,1084 ± 0,1
26	28,8196	28,8196 ± 0,2	28,8196 ± 0,1
27	29,6231	29,6231 ± 0,2	29,6231 ± 0,1
28	30,3217	30,3217 ± 0,2	30,3217 ± 0,1
29	30,9037	30,9037 ± 0,2	30,9037 ± 0,1
30	31,4328	31,4328 ± 0,2	31,4328 ± 0,1
31	31,8088	31,8088 ± 0,2	31,8088 ± 0,1

32	32,7826	$32,7826 \pm 0,2$	$32,7826 \pm 0,1$
33	34,6364	$34,6364 \pm 0,2$	$34,6364 \pm 0,1$

[0091] В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0082], [0083] и [0084] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0082], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0083] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0084], соответственно).

[0092] В некоторых вариантах осуществления твердая форма С характеризуется картиной XRPD, по существу аналогичной той, которая представлена на **Фиг. 26**.

Твердая форма D (“Форма D”)

[0093] В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму D Соединения X, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») с пиками при приблизительно 6,8, 9,1 и 15,5 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 6,8, 9,1, 14,3, 15,5 и 25,8 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 6,8, 9,1, 13,6, 14,3, 15,5, 18,6 и 25,8 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 6,8, 9,1, 13,6, 14,3, 15,5, 18,6, 20,9, 25,8 и 27,5 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 6,8, 9,1, 13,6, 14,3, 15,5, 18,6, 20,9, 21,2, 24,5, 25,8, 27,5 и 27,7 °2 θ при использовании Cu K α излучения.

[0094] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму D Соединения X, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») с пиками при приблизительно 6,8 \pm 0,2, 9,1 \pm 0,2 и 15,5 \pm 0,2 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 6,8 \pm 0,2, 9,1 \pm 0,2, 14,3 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2 и 25,8 \pm 0,2 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 6,8 \pm 0,2, 9,1 \pm 0,2, 13,6 \pm 0,2, 14,3 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2, 18,6 \pm 0,2 и 25,8 \pm 0,2 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 6,8 \pm 0,2, 9,1 \pm 0,2, 13,6 \pm 0,2, 14,3 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2, 18,6 \pm 0,2, 20,9 \pm 0,2, 25,8 \pm 0,2 и 27,5 \pm 0,2 °2 θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно 6,8 \pm 0,2, 9,1 \pm 0,2, 13,6 \pm 0,2, 14,3 \pm 0,2, 15,5 \pm 0,2, 18,6 \pm 0,2, 20,9 \pm 0,2, 21,2 \pm 0,2, 24,5 \pm 0,2, 25,8 \pm 0,2, 27,5 \pm 0,2 и 27,7 \pm 0,2 °2 θ при использовании Cu K α излучения.

[0095] В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает твердую форму D Соединения X, характеризующуюся картиной рентгеновской порошковой дифракции («XRPD») с пиками при приблизительно $6,8 \pm 0,1$, $9,1 \pm 0,1$ и $15,5 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $6,8 \pm 0,1$, $9,1 \pm 0,1$, $14,3 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$ и $25,8 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $6,8 \pm 0,1$, $9,1 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $14,3 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $18,6 \pm 0,1$ и $25,8 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $6,8 \pm 0,1$, $9,1 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $14,3 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $18,6 \pm 0,1$, $20,9 \pm 0,1$, $25,8 \pm 0,1$ и $27,5 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD при приблизительно $6,8 \pm 0,1$, $9,1 \pm 0,1$, $13,6 \pm 0,1$, $14,3 \pm 0,1$, $15,5 \pm 0,1$, $18,6 \pm 0,1$, $20,9 \pm 0,1$, $21,2 \pm 0,1$, $24,5 \pm 0,1$, $25,8 \pm 0,1$, $27,5 \pm 0,1$ и $27,7 \pm 0,1$ °2 Θ при использовании Cu K α излучения.

[0096] В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [°2 Θ]	Положение [°2 Θ]	Положение [°2 Θ]
1	6,8	$6,8 \pm 0,2$	$6,8 \pm 0,1$
2	9,1	$9,1 \pm 0,2$	$9,1 \pm 0,1$
6	13,4	$13,4 \pm 0,2$	$13,4 \pm 0,1$
7	13,6	$13,6 \pm 0,2$	$13,6 \pm 0,1$
8	14,3	$14,3 \pm 0,2$	$14,3 \pm 0,1$
9	15,5	$15,5 \pm 0,2$	$15,5 \pm 0,1$
10	15,8	$15,8 \pm 0,2$	$15,8 \pm 0,1$
11	16,4	$16,4 \pm 0,2$	$16,4 \pm 0,1$
15	18,6	$18,6 \pm 0,2$	$18,6 \pm 0,1$
20	20,9	$20,9 \pm 0,2$	$20,9 \pm 0,1$
21	21,2	$21,2 \pm 0,2$	$21,2 \pm 0,1$
28	24,3	$24,3 \pm 0,2$	$24,3 \pm 0,1$
29	24,5	$24,5 \pm 0,2$	$24,5 \pm 0,1$
31	25,4	$25,4 \pm 0,2$	$25,4 \pm 0,1$
32	25,8	$25,8 \pm 0,2$	$25,8 \pm 0,1$
33	26,3	$26,3 \pm 0,2$	$26,3 \pm 0,1$
35	27,0	$27,0 \pm 0,2$	$27,0 \pm 0,1$
36	27,5	$27,5 \pm 0,2$	$27,5 \pm 0,1$

37	27,7	27,7 ± 0,2	27,7 ± 0,1
39	28,9	28,9 ± 0,2	28,9 ± 0,1

[0097] В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0092], [0093] и [0094] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0092], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0093] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0094], соответственно).

[0098] В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [°2θ]	Положение [°2θ]	Положение [°2θ]
1	6,7620	6,7620 ± 0,2	6,7620 ± 0,1
2	9,0830	9,0830 ± 0,2	9,0830 ± 0,1
6	13,3875	13,3875 ± 0,2	13,3875 ± 0,1
7	13,5658	13,5658 ± 0,2	13,5658 ± 0,1
8	14,3106	14,3106 ± 0,2	14,3106 ± 0,1
9	15,5483	15,5483 ± 0,2	15,5483 ± 0,1
10	15,7841	15,7841 ± 0,2	15,7841 ± 0,1
11	16,3531	16,3531 ± 0,2	16,3531 ± 0,1
15	18,5794	18,5794 ± 0,2	18,5794 ± 0,1
20	20,8796	20,8796 ± 0,2	20,8796 ± 0,1
21	21,2145	21,2145 ± 0,2	21,2145 ± 0,1
28	24,3098	24,3098 ± 0,2	24,3098 ± 0,1
29	24,4864	24,4864 ± 0,2	24,4864 ± 0,1
31	25,3756	25,3756 ± 0,2	25,3756 ± 0,1
32	25,7717	25,7717 ± 0,2	25,7717 ± 0,1
33	26,2770	26,2770 ± 0,2	26,2770 ± 0,1
35	27,0129	27,0129 ± 0,2	27,0129 ± 0,1
36	27,4745	27,4745 ± 0,2	27,4745 ± 0,1
37	27,7394	27,7394 ± 0,2	27,7394 ± 0,1
39	28,8764	28,8764 ± 0,2	28,8764 ± 0,1

[0099] В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0092], [0093] и [0094] выше, и одним или несколькими из остальных различных

пиков XRPD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0092], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0093] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0094], соответственно).

[0100] В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется тем, что имеет пики XRPD приблизительно в положениях (в градусах 2-тета или ° 2-тета), показанных в любом из столбцов со второго по четвертый в таблице ниже:

№	Положение [°2 θ]	Положение [°2 θ]	Положение [°2 θ]
1	6,7620	6,7620 ± 0,2	6,7620 ± 0,1
2	9,0830	9,0830 ± 0,2	9,0830 ± 0,1
3	10,0437	10,0437 ± 0,2	10,0437 ± 0,1
4	10,3865	10,3865 ± 0,2	10,3865 ± 0,1
5	11,0162	11,0162 ± 0,2	11,0162 ± 0,1
6	13,3875	13,3875 ± 0,2	13,3875 ± 0,1
7	13,5658	13,5658 ± 0,2	13,5658 ± 0,1
8	14,3106	14,3106 ± 0,2	14,3106 ± 0,1
9	15,5483	15,5483 ± 0,2	15,5483 ± 0,1
10	15,7841	15,7841 ± 0,2	15,7841 ± 0,1
11	16,3531	16,3531 ± 0,2	16,3531 ± 0,1
12	16,7632	16,7632 ± 0,2	16,7632 ± 0,1
13	16,9901	16,9901 ± 0,2	16,9901 ± 0,1
14	17,6541	17,6541 ± 0,2	17,6541 ± 0,1
15	18,5794	18,5794 ± 0,2	18,5794 ± 0,1
16	19,3010	19,3010 ± 0,2	19,3010 ± 0,1
17	19,7364	19,7364 ± 0,2	19,7364 ± 0,1
18	20,1838	20,1838 ± 0,2	20,1838 ± 0,1
19	20,4187	20,4187 ± 0,2	20,4187 ± 0,1
20	20,8796	20,8796 ± 0,2	20,8796 ± 0,1
21	21,2145	21,2145 ± 0,2	21,2145 ± 0,1
22	21,7605	21,7605 ± 0,2	21,7605 ± 0,1
23	22,2032	22,2032 ± 0,2	22,2032 ± 0,1
24	22,7825	22,7825 ± 0,2	22,7825 ± 0,1
25	23,3931	23,3931 ± 0,2	23,3931 ± 0,1
26	23,7498	23,7498 ± 0,2	23,7498 ± 0,1
27	24,0917	24,0917 ± 0,2	24,0917 ± 0,1

28	24,3098	24,3098 ± 0,2	24,3098 ± 0,1
29	24,4864	24,4864 ± 0,2	24,4864 ± 0,1
30	25,0330	25,0330 ± 0,2	25,0330 ± 0,1
31	25,3756	25,3756 ± 0,2	25,3756 ± 0,1
32	25,7717	25,7717 ± 0,2	25,7717 ± 0,1
33	26,2770	26,2770 ± 0,2	26,2770 ± 0,1
34	26,6857	26,6857 ± 0,2	26,6857 ± 0,1
35	27,0129	27,0129 ± 0,2	27,0129 ± 0,1
36	27,4745	27,4745 ± 0,2	27,4745 ± 0,1
37	27,7394	27,7394 ± 0,2	27,7394 ± 0,1
38	28,1211	28,1211 ± 0,2	28,1211 ± 0,1
39	28,8764	28,8764 ± 0,2	28,8764 ± 0,1
40	29,3707	29,3707 ± 0,2	29,3707 ± 0,1
41	30,0210	30,0210 ± 0,2	30,0210 ± 0,1
42	30,4091	30,4091 ± 0,2	30,4091 ± 0,1
43	30,8070	30,8070 ± 0,2	30,8070 ± 0,1
44	31,0792	31,0792 ± 0,2	31,0792 ± 0,1
45	31,6352	31,6352 ± 0,2	31,6352 ± 0,1
46	31,8773	31,8773 ± 0,2	31,8773 ± 0,1
47	32,1103	32,1103 ± 0,2	32,1103 ± 0,1
48	32,6600	32,6600 ± 0,2	32,6600 ± 0,1
49	32,9844	32,9844 ± 0,2	32,9844 ± 0,1
50	33,5978	33,5978 ± 0,2	33,5978 ± 0,1
51	33,9302	33,9302 ± 0,2	33,9302 ± 0,1
52	34,3658	34,3658 ± 0,2	34,3658 ± 0,1

[0101] В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется пиками XPRD, представленными в любом из вариантов осуществления, описанных в абзацах [0092], [0093] и [0094] выше, и одним или несколькими из остальных различных пиков XPRD, выбранных из описанных в таблице непосредственно выше (остальные различные пики выбраны из столбца 2 для вариантов осуществления в абзаце [0092], из столбца 3 для вариантов осуществления в абзаце [0093] или из столбца 4 для вариантов осуществления в абзаце [0094], соответственно).

[0102] В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется картиной XRPD, по существу аналогичной той, которая представлена на **Фиг. 27**.

[0103] В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется эндотермическим явлением с началом между приблизительно 45°C и приблизительно 50°C,

как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется эндотермическим явлением с температурой максимума при приблизительно 64°C , как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах $\pm 3^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется эндотермическим явлением с началом между $45 \pm 3^{\circ}\text{C}$ и $50 \pm 3^{\circ}\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется эндотермическим явлением с температурой максимума при $64 \pm 3^{\circ}\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах $\pm 2^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется эндотермическим явлением с началом между $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и $50 \pm 2^{\circ}\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется эндотермическим явлением с температурой максимума при $64 \pm 2^{\circ}\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” означает, что вариабельность температуры находится в пределах $\pm 1^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется эндотермическим явлением с началом между $45 \pm 1^{\circ}\text{C}$ и $50 \pm 1^{\circ}\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется эндотермическим явлением с температурой максимума при $64 \pm 1^{\circ}\text{C}$, как определено методом DSC. В некоторых вариантах осуществления твердая форма D характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на **Фиг. 28**.

[0104] Термины “кристаллические полиморфы”, “полиморфы кристалла”, “формы кристалла”, “полиморфы” или “полиморфные формы” означают структуры кристаллов, в которых соединение (*например*, свободное основание, его соли или сольваты) может кристаллизоваться в различных формах кристаллической упаковки, все из которых имеют одинаковый элементный состав. Разные кристаллические формы обычно имеют разные рентгеновские дифрактограммы, инфракрасные спектры, температуры плавления, плотность, формы кристаллов, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для кристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений можно получить кристаллизацией в различных условиях. Кроме того, может присутствовать, без ограничения, полиморфизм кристаллов, а любая кристаллическая форма может представлять собой одну или смесь кристаллических форм, или безводную или гидратированную кристаллическую форму.

[0105] Термин “аморфная форма” относится к некристаллической твердой форме вещества.

[0106] Кроме того, соединения (*например*, свободные основания и соли, аморфные формы, кристаллические формы и их полиморфы) могут существовать как в гидратированной, так и в негидратированной (безводной) форме, или в виде сольватов с

другими молекулами растворителя, или в несольватированной форме. Неограничивающие примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты, дигидраты и т.д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты с DMSO, полусольваты с DMSO, сольваты с ацетоном, полусольваты с ацетоном, сольваты с ацетонитрилом, полусольваты с ацетонитрилом и т.д.

[0107] Рассматриваются все формы соединений настоящей заявки, либо в смеси, либо в чистой или по существу чистой форме, включая кристаллические формы рацемических смесей и кристаллические формы отдельных изомеров.

[0108] Полиморфы молекулы можно получить рядом способов, известных в данной области техники. Такие способы включают, но не ограничиваются этим, перекристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителей, десольватацию, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузию паров и сублимацию.

[0109] Методы определения характеристик твердых форм соединения, таких как полиморфы, включают, но не ограничиваются этим, DSC, рентгеновскую порошковую дифрактометрию (XRPD), рентгеновскую дифрактометрию монокристаллов, колебательную спектроскопию (*например*, ИК- или рамановскую спектроскопию), TGA, DTA, DVS, ЯМР твердого тела, высокотемпературную оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (SEM), электронную кристаллографию и количественный анализ, анализ размера частиц (PSA), анализ площади поверхности, исследования растворимости и исследования растворения.

[0110] При использовании в настоящей заявке термин “сольват” означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения имеют тенденцию захватывать фиксированное молярное количество молекул растворителя в кристаллическом твердом состоянии, образуя таким образом сольват. Если растворителем является вода, образующийся сольват представляет собой гидрат, если растворителем является спирт, образующийся сольват представляет собой алкоголь. Гидраты образуются в результате объединения одной или нескольких молекул воды с одним из веществ, в котором вода сохраняет свое молекулярное состояние как H₂O, при этом такое объединение способно образовать один или несколько гидратов. Например, сольват может представлять собой сольват с DMSO, сольват с дихлорметаном (DCM), сольват с метилэтилкетонем (МЕК), сольват с ацетоном, сольват с ацетонитрилом или сольват с тетрагидрофураном (THF).

[0111] При использовании в настоящей заявке термины “несольватированный” или “десольватированный” относятся к форме твердого состояния (*например*, кристаллическим формам, аморфным формам и полиморфам) соединения, которая не содержит растворитель.

[0112] При использовании в настоящей заявке термин “чистый” означает, что указанное соединение присутствует при массовом отношении или молярном отношении 90-

100%, предпочтительно 95-100%, более предпочтительно 98-100% или 99-100%; *например*, присутствует менее чем около 10%, менее чем около 5%, менее чем около 2% или менее чем около 1% примесей. Такие примеси включают, например, продукты разложения, продукты окисления, растворители и/или другие нежелательные примеси.

[0113] Как используется в настоящей заявке, соединение является “стабильным”, когда не наблюдается существенное количество продуктов разложения в постоянных условиях влажности (*например*, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% относительной влажности [RH]), воздействия света и температуры (*например*, выше 0°C, *например*, 20°C, 25°C, 30°C, 35°C, 40°C, 45°C, 50°C, 55°C, 60°C, 65°C или 70°C) в течение определенного периода (*например*, одной недели, двух недель, трех недель или четырех недель). Соединение не считается стабильным при определенных условиях, когда появляются примеси, образовавшиеся в результате разложения, или процент площади (*например*, AUC, определенной методом ВЭЖХ) существующих примесей начинает расти. Величина роста разложения в зависимости от времени имеет важное значение для определения стабильности соединения.

[0114] При использовании в настоящей заявке термин “смешивание” означает объединение, смешивание, перемешивание, встряхивание, взбалтывание или размешивание. Термин “перемешивание” означает смешение, встряхивание, размешивание или взбалтывание. Термин “размешивание” означает смешение, встряхивание, перемешивание или взбалтывание.

[0115] Если явно не указано иное, термины “приблизительно” и “около” являются синонимами. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” и “около” относятся к перечисленному количеству, значению или продолжительности $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$, $\pm 2\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,5\%$. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” и “около” относятся к перечисленному количеству, значению или продолжительности $\pm 10\%$, $\pm 8\%$, $\pm 6\%$, $\pm 5\%$, $\pm 4\%$ или $\pm 2\%$. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” и “около” относятся к перечисленному количеству, значению или продолжительности $\pm 5\%$. В некоторых вариантах осуществления “приблизительно” и “около” относятся к перечисленному количеству, значению или продолжительности $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$.

[0116] Когда термины “приблизительно” и “около” используются при описании пиков XRPD, эти термины относятся к указанному пику XRPD $\pm 0,3$ °2 θ , $\pm 0,2$ °2 θ или $\pm 0,1$ °2 θ . В некоторых вариантах осуществления термины “приблизительно” и “около” относятся к перечисленному пику XRPD $\pm 0,2$ °2 θ . В некоторых вариантах осуществления термины “приблизительно” и “около” относятся к перечисленному пику XRPD $\pm 0,1$ °2 θ .

[0117] Когда термины “приблизительно” и “около” используются при описании температуры или диапазона температур, эти термины относятся к указанной температуре или диапазону температур $\pm 5^\circ\text{C}$, $\pm 2^\circ\text{C}$ или $\pm 1^\circ\text{C}$. В некоторых вариантах осуществления термины “приблизительно” и “около” относятся к указанной температуре или диапазону температур $\pm 2^\circ\text{C}$.

Фармацевтические композиции

[0118] В другом аспекте настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, включающие твердую форму Соединения X в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем.

[0119] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму А. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму С. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму D.

[0120] “Фармацевтическая композиция” представляет собой композицию, содержащую соединения по настоящей заявке в форме, подходящей для введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция находится в нерасфасованном виде или в виде стандартной лекарственной формы. Стандартная лекарственная форма представляет собой любую из множества форм, включая, например, капсулу, пакет для внутривенного вливания, таблетку, отдельный насос на аэрозольном ингаляторе или флакон. Количество активного ингредиента (*например*, композиции одного или нескольких раскрытых соединений) в единичной дозе композиции является эффективным количеством и варьируется в зависимости от конкретного применяемого лечения. Специалисту в данной области будет понятно, что иногда необходимо вносить обычные изменения в дозировку в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от пути введения. Рассматриваются различные пути введения, включая пероральный, пульмональный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, ингаляционный, буккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т.п. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляционные формы. В некоторых вариантах осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами.

[0121] При использовании в настоящей заявке фраза “фармацевтически приемлемый” относится к тем соединениям, веществам, композициям, носителям и/или лекарственным формам, которые, согласно взвешенной медицинской оценке, подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно разумному соотношению польза/риск.

[0122] “Фармацевтически приемлемый эксципиент” означает эксципиент, который можно использовать для получения фармацевтической композиции, который в целом безопасен, нетоксичен и не является ни биологически, ни иным образом нежелательным, и включает эксципиент, который приемлем для ветеринарного применения, а также для

фармацевтического применения у человека. “Фармацевтически приемлемый эксципиент”, как этот термин используется в описании и формуле изобретения, включает как один, так и более одного такого эксципиента.

[0123] Фармацевтическую композицию по изобретению формулируют таким образом, чтобы она была совместимой с предполагаемым путем введения. Примеры путей введения включают парентеральное, *например*, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (*например*, ингаляционное), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, физиологический раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Уровень pH можно регулировать при помощи кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы на несколько доз, изготовленные из стекла или пластика.

[0124] Соединение или фармацевтическую композицию по изобретению можно вводить субъекту различными хорошо известными способами, используемыми в настоящее время для химиотерапевтического лечения. Например, для лечения рака, соединение по настоящему изобретению можно вводить непосредственно в опухоли, вводить в кровоток или полости тела, или принимать перорально, или вводить через кожу с использованием пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной для эффективного лечения, но не настолько высокой, чтобы вызывать неприемлемые побочные эффекты. Состояние заболевания (*например*, рак, предраковое состояние и т.п.) и здоровье пациента предпочтительно следует тщательно контролировать во время лечения и в течение разумного периода после лечения.

[0125] Термин “терапевтически эффективное количество”, как он используется в настоящей заявке, относится к количеству фармацевтического средства для лечения, облегчения или предотвращения выявленного заболевания или состояния или для обеспечения обнаруживаемого терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект можно обнаружить любым методом анализа, известным в данной области. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела, размера и здоровья субъекта; характера и степени заболевания, а также терапевтического средства или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения. Терапевтически эффективные количества для данной ситуации могут быть определены путем рутинных экспериментов, что находится в пределах навыков и суждений клинициста. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство выбрано из иммунных

расстройств, рака, сердечно-сосудистых заболеваний, вирусных инфекций, воспалений, нарушений метаболизма/эндокринной функции и неврологических расстройств. В другом варианте осуществления заболевание или состояние, подлежащее лечению, представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления заболевание или состояние, подлежащее лечению, представляет собой клеточное пролиферативное расстройство.

[0126] Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть первоначально оценено либо в анализах клеточных культур, *например*, неопластических клеток, либо на животных моделях, обычно на крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно использовать для определения подходящего диапазона концентраций и пути введения. Такую информацию затем можно использовать для определения полезных доз и путей для введения людям. Терапевтическую/профилактическую эффективность и токсичность можно определить с использованием стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, *например*, ED₅₀ (доза, терапевтически эффективная для 50% популяции) и LD₅₀ (доза, смертельная для 50% популяции). Соотношение между токсической и терапевтически эффективной дозами представляет собой терапевтический индекс и может быть выражено как отношение LD₅₀/ED₅₀. Предпочтительны фармацевтические композиции, которые демонстрируют высокие терапевтические индексы. Доза может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[0127] Доза и введение корректируются для обеспечения достаточного уровня активного вещества(веществ) или для поддержания желаемого эффекта. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают тяжесть болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, массу тела и пол субъекта, режим питания, время и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственных средств, аллергические реакции и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить один раз в 3-4 дня, один раз в неделю или раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и скорости клиренса конкретной композиции.

[0128] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению, могут быть получены общеизвестным способом, *например*, традиционными способами смешивания, растворения, гранулирования, изготовления драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно сформулировать обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и/или вспомогательные вещества, которые облегчают переработку активного соединения в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Конечно, подходящая композиция зависит от выбранного пути введения.

[0129] Фармацевтические композиции, подходящие для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы (если они водорастворимы) или дисперсии и стерильные порошки для получения стерильных инъекционных растворов или

дисперсий для немедленного использования. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Parsippan, N.J.) или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной и жидкой до такой степени, чтобы ее можно было легко вводить шприцем. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсии и за счет использования поверхностно-активных веществ. Предотвратить действие микроорганизмов можно при помощи различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях предпочтительно включение в композицию изотонических агентов, например сахаров, полиспиртов, таких как маннит, сорбит, и хлорида натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционной композиции можно обеспечить путем включения в композицию агента, замедляющего абсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

[0130] Стерильные растворы для инъекций можно получить путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с одним или с комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, в зависимости от необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. Обычно дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильный носитель, основную дисперсионную среду и необходимые другие ингредиенты из числа перечисленных выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способы получения включают вакуумную сушку и лиофилизацию, в результате которой получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

[0131] Пероральные композиции обычно включают инертный разбавитель или съедобный фармацевтически приемлемый носитель. Их можно заключать в желатиновые капсулы или спрессовывать в таблетки. С целью перорального терапевтического введения активное соединение можно объединить с эксципиентами и использовать в форме таблеток, пастилок или капсул. Пероральные композиции также можно получить с использованием жидкого носителя для применения в виде жидкости для полоскания рта, при этом соединение в жидком носителе вводится перорально для полоскания и выплевывается или проглатывается. Фармацевтически совместимые связующие и/или вспомогательные вещества могут быть включены как часть композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т.п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения аналогичной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза,

трагакантовая камедь или желатин; эксципиент, такой как крахмал или лактоза, разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, Примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; вещество, обеспечивающее скольжение, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор.

[0132] Для введения путем ингаляции соединение доставляется в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением или дозатора, содержащего подходящий пропеллент, например газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

[0133] Системное введение также может осуществляться трансмукозальным или трансдермальным способом. Для трансмукозального или трансдермального введения в композиции используют пенетранты, подходящие для барьера, через который она должна проникать. Такие пенетранты обычно известны в данной области техники и включают, например для трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фузидовой кислоты. Трансмуккозальное введение можно осуществлять с использованием назальных спреев или суппозитория. Для трансдермального введения активные соединения формулируют в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, как общеизвестно в данной области техники.

[0134] Активные соединения можно объединить с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать Соединение X от быстрого выведения из организма, например в композиции с контролируемым высвобождением, включая имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно использовать биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких композиций будут очевидны специалистам в данной области. Такие вещества также можно получить коммерчески от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. Липосомальные суспензии (включая нацеленные на инфицированные клетки липосомы с моноклональными антителами к вирусным антигенам) также можно использовать в качестве фармацевтически приемлемых носителей. Их можно получить способами, известными специалистам в данной области, например, как описано в патенте США № 4522811.

[0135] Особенно выгодно, когда пероральные или парентеральные композиции представлены в стандартной лекарственной форме для простоты введения и единообразия дозировки. Стандартная лекарственная форма в контексте настоящей заявки относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для субъекта, подлежащего лечению; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для обеспечения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для стандартных лекарственных форм по настоящему изобретению продиктована и напрямую зависит от уникальных характеристик активного Соединения X и конкретного терапевтического эффекта, который должен достигаться.

[0136] При терапевтических применениях дозы фармацевтических композиций, используемых в соответствии с изобретением, варьируются в зависимости от используемого средства, возраста, массы тела и клинического состояния пациента-реципиента, а также опыта и суждения клинициста или практикующего врача, осуществляющего лечение, наряду с другими факторами, влияющими на выбранную дозу. Как правило, доза должна быть достаточной, чтобы привести к замедлению и предпочтительно регрессу роста опухолей, а также предпочтительно вызвать полную регрессию рака. Дозы могут варьироваться от около 0,01 мг/кг в день до около 5000 мг/кг в день. Эффективное количество лекарственного средства представляет собой такое количество, которое обеспечивает объективно определяемое улучшение, отмеченное врачом или другим квалифицированным наблюдателем. Например, регрессию опухоли у пациента можно измерить по диаметру опухоли. Уменьшение диаметра опухоли указывает на регрессию. На регрессию также указывает отсутствие рецидива опухоли после прекращения лечения. При использовании в настоящей заявке термин “дозозффективным образом” относится к количеству активного соединения для обеспечения желаемого биологического эффекта у субъекта или в клетке.

[0137] Фармацевтические композиции могут быть помещены в контейнер, упаковку или дозатор вместе с инструкциями по применению.

[0138] В контексте настоящей заявки “фармацевтически приемлемые соли” относятся к производным соединения по настоящему изобретению, где исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот, образованные с основными остатками, такими как амины, щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты и т.п. Фармацевтически приемлемые соли включают обычные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие обычные нетоксичные соли включают, но не ограничиваются этим, соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, двухосновной карбоновой, угольной, лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогоптоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликоллиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изетионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсилловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, субацетиловой, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой и широко встречающихся аминовых кислот, например глицина, аланина, фенилаланина, аргинина, и т.д.

[0139] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают гексановую кислоту, циклопентанпропионовую кислоту, пирувиновую кислоту, малоновую кислоту, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойную кислоту, коричную кислоту, 4-хлорбензолсульфоновую кислоту, 2-нафталинсульфоновую кислоту, 4-толуолсульфоновую кислоту, камфорсульфоновую кислоту, 4-метилбицикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновую кислоту, 3-фенилпропионовую кислоту, триметилуксусную кислоту, трет-бутилуксусную кислоту, муконовую кислоту и т.п. Настоящая заявка также охватывает соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглуксамин и т.п.

[0140] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы добавления растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), как определено в настоящей заявке, одной и той же соли.

[0141] Соединение по настоящему изобретению также можно получить в виде сложных эфиров, например фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональная группа карбоновой кислоты в соединении может быть преобразована в соответствующий сложный эфир, например, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Кроме того, спиртовую группу в соединении можно преобразовать в соответствующий сложный эфир, например ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

[0142] Соединение или его фармацевтически приемлемые соли, таутомеры, пролекарства, сольваты, метаболиты, полиморфы, аналоги или производные вводят перорально, назально, трансдермально, пульмонально, ингаляционно, буккально, сублингвально, интраперитонеально, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, сольват, метаболит, полиморф, аналог или производное вводят перорально. Специалист в данной области поймет преимущества определенных путей введения.

[0143] Режим дозирования с использованием соединения выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и печени пациента; и используемое конкретное соединение или его фармацевтически приемлемую соль, таутомер, пролекарство, сольват, метаболит, полиморф, аналог или производное. Врач или ветеринар с обычной квалификацией может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или подавления прогрессирования состояния.

[0144] Способы получения и введения композиций раскрытых соединений по настоящему изобретению можно найти в *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton PA (1995). В одном из вариантов осуществления описанные в настоящей заявке соединения используют в фармацевтических препаратах в

комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. Соединения должны присутствовать в таких фармацевтических композициях в количествах, достаточных для обеспечения желаемой дозы в диапазоне, описанном в настоящей заявке.

Способы лечения

[0145] В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает способы ингибирования PDE9 у субъекта, включающие введение субъекту твердой формы Соединения X. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму А. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму С. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму D.

[0146] Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения заболевания или расстройства, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту определенного количества твердой формы Соединения X. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму А. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму С. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму D. В некоторых вариантах осуществления указанное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство опосредовано PDE9 или является заболеванием или расстройством, в инициации и/или развитии которого участвует или играет роль PDE9.

[0147] В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание или расстройство, сердечно-сосудистое заболевание или расстройство мочеполовой системы, такое как сексуальная дисфункция, синдром дефицита внимания (ADD), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), диабет, когнитивные нарушения, когнитивную дисфункцию, ожирение или кардиометаболический синдром.

[0148] Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения нейродегенеративного заболевания или расстройства, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту определенного количества твердой формы Соединения X. Настоящее изобретение кроме того обеспечивает способы профилактики нейродегенеративного заболевания или расстройства, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту определенного количества твердой формы Соединения X. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму А. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму С. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет

собой твердую форму D. В некоторых вариантах осуществления указанное количество представляет собой терапевтически эффективное количество.

[0149] Настоящее изобретение кроме того обеспечивает применение твердой формы Соединения X для получения лекарственного средства для лечения или профилактики нейродегенеративного заболевания или расстройства. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму A. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму B. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму C. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму D.

[0150] Нейродегенеративное заболевание или расстройство представляет собой заболевание и расстройство, связанное с нейродегенерацией. Нейродегенеративное заболевание по настоящему изобретению может включать болезнь Александра, болезнь Альпера, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (ALS; также известный как болезнь Лу Герига или болезнь двигательных нейронов), атаксию-телеангиэктазию, болезнь Баттена (также известную как болезнь Шпильмейера-Фогта-Шегрена-Баттена), деменцию Бинсвангера (подкорковая артериосклеротическая энцефалопатия), биполярные расстройства, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE), болезнь Канавана, индуцированную химиотерапией деменцию, синдром Кокейна, кортико-базальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, депрессию, синдром Дауна, лобно-височную лобарную дегенерацию (включая лобно-височную деменцию, семантическую деменцию и прогрессирующую нефлюэнтную афазию), болезнь Герстмана-Штраусслера-Шейнкера, глаукому, болезнь Гентингтона (хорея), ВИЧ-ассоциированную деменцию, гиперкинез, болезнь Kemledy, синдром Корсакова (амнестически-конфабуляторный синдром), болезнь Краббе, деменцию с тельцами Леви, логопеническую прогрессирующую афазию, болезнь Мачадо-Джозефа (спиноцеребеллярная атаксия типа 3), рассеянный склероз, множественную системную атрофию (оливопонтocerebellарную атрофию), тяжелую миастению, болезнь Паркинсона, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, болезнь Пика, пресенильную деменцию (легкие когнитивные нарушения), первичный боковой склероз, первичную прогрессирующую афазию, радиационно-индуцированную деменцию, болезнь Рефсума (болезнь накопления фитановой кислоты), болезнь Сандхоффа, болезнь Шильдера, шизофрению, семантическую деменцию, старческое слабоумие, синдром Шай-Дрейгера, спиноцеребеллярные атаксии, спинальные мышечные атрофии, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского (прогрессирующий надъядерный паралич), спинную сухотку, позднюю дискинезию, сосудистый амилоидоз и сосудистую деменцию (многoinфарктную деменцию).

[0151] В некоторых предпочтительных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание или расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.

[0152] Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения сердечно-

сосудистого заболевания или расстройства, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту определенного количества твердой формы Соединения X. Настоящее изобретение кроме того обеспечивает способы профилактики сердечно-сосудистого заболевания или расстройства, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту определенного количества твердой формы Соединения X. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму А. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму С. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму D. В некоторых вариантах осуществления указанное количество представляет собой терапевтически эффективное количество.

[0153] Сердечно-сосудистое заболевание или расстройство может включать системную гипертензию, легочную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, инсульт, тромбоз, состояния пониженной проходимости кровеносных сосудов (например, после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики), заболевание периферических сосудов, заболевание почек, связанное с сердечно-сосудистыми проблемами, стенокардию (включая стабильную, УП стабильную и вариантную (Принцметала) стенокардию), заболевание аорты, синдром Марфана, заболевание сердечной мышцы, врожденный порок сердца, тромбоз глубоких вен, сердечную недостаточность, заболевание перикарда, заболевание сердечного клапана, ревматическую болезнь сердца и любое состояние, при котором улучшение кровотока приводит в результате к улучшению функции органа.

[0154] Другие заболевания или расстройства, связанные с PDE9, которые можно лечить или предотвращать способами по настоящему изобретению, включают заболевания или расстройства мочеполовой системы, такие как сексуальная дисфункция, синдром дефицита внимания (ADD), синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), диабет.

[0155] Настоящее изобретение также обеспечивает способы лечения кардиометаболического синдрома или ожирения, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту определенного количества твердой формы Соединения X. Настоящее изобретение кроме того обеспечивает способы профилактики кардиометаболического синдрома или ожирения, включающие введение нуждающемуся в этом субъекту определенного количества твердой формы Соединения X. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму А. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму С. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму D. В некоторых вариантах осуществления указанное количество представляет собой терапевтически эффективное количество.

[0156] Настоящее изобретение кроме того обеспечивает применение твердой формы

Соединения X для получения лекарственного средства для лечения или профилактики кардиометаболического синдрома или ожирения. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму А. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму В. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму С. В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму D.

[0157] В некоторых вариантах осуществления ожирение представляет собой центральное ожирение (т.е. абдоминальное ожирение или центральное отложение жира).

[0158] В некоторых вариантах осуществления субъектом является мужчина. В некоторых вариантах осуществления субъектом является женщина.

[0159] Настоящее изобретение также обеспечивает способы промотирования нейровосстановления и функционального восстановления у субъекта, страдающего от травматических или нетравматических повреждений головного мозга, спинного мозга или периферических нервов. Травматические повреждения головного мозга включают как закрытые травмы головы (при которых череп не поврежден), так и открытые, или проникающие, травмы головы (при которых какой-либо объект проникает в череп и повреждает твердую мозговую оболочку), при этом внезапная травма (например, несчастный случай, падение или нападение) вызывает повреждение ткани головного мозга путем разрыва, растяжения, ушиба или отека. Причины нетравматических повреждений головного мозга включают аневризму, инсульт, менингит, кислородное голодание вследствие аноксии, гипоксии или ишемии, опухоль головного мозга, инфекцию (например, энцефалит), отравление, злоупотребление психоактивными веществами и т.п.

[0160] Настоящее изобретение обеспечивает способы лечения когнитивных нарушений и когнитивной дисфункции, возникающих в результате травм головного мозга, а также нейродегенеративных заболеваний и расстройств.

[0161] Настоящее изобретение также обеспечивает способы улучшения когнитивных дефицитов, включая дефициты восприятия, концентрации, обучения, памяти, коммуникации, рассуждения и решения проблем.

[0162] При использовании в настоящей заявке термин “лечение” или “лечить” описывает ведение и уход за пациентом с целью борьбы с заболеванием, состоянием или расстройством и включает введение соединения по настоящей заявке для облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства, или для устранения заболевания, состояния или расстройства.

[0163] При использовании в настоящей заявке “профилактика” или “предотвращать” описывает уменьшение или устранение начала симптомов или осложнений заболевания, состояния или расстройства.

[0164] При использовании в настоящей заявке термин “облегчить” означает описать процесс, в результате которого уменьшается выраженность признака или симптома расстройства. Важно отметить, что признак или симптом можно облегчить без его устранения. В предпочтительном варианте осуществления введение соединения по

настоящему изобретению приводит к устранению признака или симптома, однако такое устранение не требуется. Ожидается, что эффективные дозы уменьшат тяжесть признака или симптома. Например, признак или симптом расстройства, такого как рак, который может возникать в нескольких локализациях, облегчается, если тяжесть рака снижается по меньшей мере в одной из нескольких локализациях.

[0165] При использовании в настоящей заявке термин “симптом” определен как признак заболевания, болезни, травмы или того, что в организме что-то не в порядке. Симптомы ощущаются или замечаются человеком, испытывающим симптом, но могут быть незаметны для других.

[0166] При использовании в настоящей заявке термин “признак” также определен как указание на то, что в организме что-то не в порядке. Однако признаки определяются как особенности, которые могут быть замечены врачом, медсестрой или другим медицинским работником.

[0167] Все проценты и соотношения, используемые в настоящей заявке, если не указано иное, являются массовыми. Другие особенности и преимущества настоящей заявки очевидны из различных примеров. Приведенные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, полезные для осуществления настоящего изобретения. Примеры не ограничивают заявленное применение. На основании настоящей заявки специалист может определить и использовать другие компоненты и методики, полезные для осуществления настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

[0168] Далее заявка иллюстрируется следующими примерами, которые не должны рассматриваться как ограничивающие объем или сущность изобретения конкретными описанными в настоящей заявке процедурами. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что они не ограничивают объем заявки. Также следует понимать, что могут использоваться различные другие варианты осуществления, модификации и их эквиваленты, которые могут быть предложены специалистами в данной области без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Материалы и методы:

Рентгеновская порошковая дифракция

[0169] Рентгенограммы XRPD получали на порошковом рентгеновском дифрактометре Bruker-AXS Ltd. D4 Endeavour, оснащенном автоматическим устройством смены образцов, тета-два тета гониометром, автоматической щелью расходимости пучка и детектором PSD Vantec-1. Напряжение и сила тока рентгеновской трубки были установлены на 35 кВ и 40 мА, соответственно. Данные собирали при длине волны Cu от 2,0 до 55,0 градусов 2-тета ($^{\circ}2\theta$) с использованием размера шага 0,018 $^{\circ}2\theta$ и времени на шаг 0,2 секунды. Образцы порошков получали путем помещения порошка в кремниевый держатель с полостью с низким фоном и вращения со скоростью 60 об/мин во время сбора данных. Данные анализировали в программном обеспечении DIFFRAC.EVA V5.0

(например, для твердой формы А); альтернативно, XRPD анализ осуществляли на PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканируя образцы от 3 до 35 °2 θ (например, для твердых форм В и С). Материал аккуратно измельчали, чтобы освободить от агломератов, и загружали в многолуночный планшет с полимерной пленкой Kapton или Mylar для поддержки образца. Затем многолуночный планшет помещали в дифрактометр и анализировали при использовании Cu K излучения ($\alpha_1 \lambda=1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2=1,54443 \text{ \AA}$; $\beta=1,39225 \text{ \AA}$; отношение $\alpha_1:\alpha_2=0,5$), работающего в трансмиссионном режиме (размер шага 0,0130° 2 θ , время шага 18,87 сек), с использованием настроек генератора 40 кВ/40 мА. Данные визуализировали, а изображения генерировали с использованием приложения для настольного компьютера HighScore Plus 4.9 (PANalytical, 2020).

[0170] Для получения абсолютных положений пиков порошковую дифрактограмму выравнивали по смоделированной порошковой дифрактограмме структуры кристалла той же формы, разрешенной при комнатной температуре.

Дифференциальная сканирующая калориметрия

[0171] 1,487 мг твердой формы А отвешивали в алюминиевый тигель Tzero. Его закрывали крышкой Tzero и обжимали. Образец анализировали на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instruments Discovery по сравнению с пустым эталонным тиглем того же типа с использованием метода, при котором образец нагревали от 25°C до 275°C при 10°C/минута, с продувкой азотом; альтернативно, приблизительно 1-5 мг материала отвешивали в алюминиевый тигель DSC и негерметично закрывали алюминиевой крышкой. Тигель с образцом затем загружали в дифференциальный сканирующий калориметр TA Instruments Discovery DSC 2500, оснащенный охладителем RC90. Образец и эталон нагревали до 190°C при скорости сканирования 10°C/мин и наблюдали за реакцией теплового потока. Образец снова охлаждали до 20°C и затем снова нагревали до 190°C со скоростью 10°C/мин. В качестве продувочного газа использовали азот при скорости потока 50 см³/мин.

Термогравиметрический анализ

[0172] 10,9587 мг твердой формы А помещали в платиновый тигель. Анализ осуществляли на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments Discovery с использованием метода, при котором образец нагревали от 25°C до 300°C при 10°C/минута с продувкой азотом; альтернативно, приблизительно 5-10 мг материала отвешивали в открытый алюминиевый тигель и загружали одновременно в термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (TG/DTA) и выдерживали при комнатной температуре. Образец затем нагревали при скорости 10°C/мин от 20°C до 400°C, в течение этого времени регистрировали изменение массы образца наряду с любыми дифференциальными тепловыми явлениями (DTA). В качестве продувочного газа использовали азот при скорости потока 300 см³/мин.

Поляризационная световая микроскопия (PLM)

[0173] Наличие кристалличности (двойного лучепреломления) определяли с использованием микроскопа Olympus BX53, оснащенного кросс-поляризующими

линзами и камерой Motic. Изображения получали с использованием Motic Images Plus 3.0. Все изображения были записаны с использованием объектива 20×, если не указано иное.

Кулонометрическое титрование по Карлу Фишеру (KF)

[0174] В сосуд точно отвешивали приблизительно 10-15 мг твердого вещества. Затем твердое вещество вручную вводили в титровальную ячейку титратора Mettler Toledo C30 Compact. После добавления твердого вещества сосуд снова взвешивали, и массу добавленного твердого вещества вводили в прибор. Титрование начинали после полного растворения образца в ячейке. Содержание воды автоматически рассчитывалось прибором в процентах, и данные выводились на печать.

Инфракрасная спектроскопия (FT-IR)

[0175] Инфракрасную спектроскопию осуществляли на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество вещества помещали в центр пластины спектрометра и получали спектры с использованием следующих параметров:

- o Разрешение: 4 см⁻¹
- o Время фонового сканирования: 16 сканирований
- o Время сканирования образца: 16 сканирований
- o Сбор данных: от 4000 до 400 см⁻¹
- o Результирующий спектр: пропускание
- o Программное обеспечение: OPUS версия 6

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

[0176] Эксперименты ЯМР осуществляли на спектрометре Bruker AVIIIHD, оснащенный криозондом DCH, работающим на частоте 500,12 МГц для протонов. Эксперименты осуществляли в дейтерированном диметилсульфоксиде и каждый образец подготавливали до концентрации приблизительно 10 мМ.

Рентгеновская порошковая дифракция с переменной температурой (VT-XRPD)

[0177] VT-XRPD анализ осуществляли на многоцелевом дифрактометре Philips X'Pert Pro, оснащенный температурной камерой. Образцы сканировали в диапазоне от 4 до 35,99 °2θ при использовании Cu K излучения ($\alpha_1 \lambda=1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2=1,54443 \text{ \AA}$; $\beta=1,39225 \text{ \AA}$; отношение $\alpha_1:\alpha_2=0,5$) в геометрии Брэгга-Брентано (размер шага 0,008 °2θ) с использованием настроек генератора 40 кВ/40 мА.

Рентгеновская порошковая дифракция с переменной влажностью (VH-XRPD)

[0178] VH-XRPD анализ осуществляли на многоцелевом дифрактометре Philips X'Pert Pro, оснащенный камерой влажности. Образцы сканировали в диапазоне от 4 до 35,99 °2θ при использовании Cu K излучения ($\alpha_1 \lambda=1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2=1,54443 \text{ \AA}$; $\beta=1,39225 \text{ \AA}$; отношение $\alpha_1:\alpha_2=0,5$) в геометрии Брэгга-Брентано (размер шага 0,008 °2θ) с использованием настроек генератора 40 кВ/40 мА.

Высокоэффективная жидкостная хроматография - УФ-детекция (ВЭЖХ-УФ)

Прибор	Thermo-Dionex Ultimate 3000 UHPLC
Колонка	Waters Atlantis T3 3,0 мкм 150 мм × 4,6 мм

Температура колонки	30	
Скорость потока (мл/мин)	0,8	
Объем вводимой пробы (мкл)	4	
Температура автодозатора (°С)	Температура окружающей среды	
Параметры детекции	УФ при 210 нм	
Подвижная фаза А	0,1% перхлорной кислоты в H ₂ O	
Подвижная фаза В	Ацетонитрил	
Разбавитель	Вода:Ацетонитрил (70:30% об/об)	
Промывка иглы	Вода:Ацетонитрил (50:50% об/об)	
Рабочая концентрация (мг/мл)	0,4	
Градиент		
Время (минуты)	MP А %	MP В %
0,0	90	10
15,0	80	20
25,0	10	90
28,0	10	90
28,1	90	10
35,0	90	10

Масс-спектрометрия

- о ВЭЖХ-устройство: Agilent 1290 с тройным квадрупольным MS Agilent 6410
- о Колонка: X-Bridge C18, 50 мм × 3 мм, 3,5 мкм или аналогичная
- о Температура колонки: 40°С
- о Температура автодозатора: Температура окружающей среды
- о Параметры детектора: только УФ-монитор 210 нм
- о УФ-сканирование от 190 до 900 нм
- о MS +/- ESI фрагментор 135 В
- о Объем вводимой пробы: 1 мкл
- о Скорость потока: 1,0 мл/мин
- о Подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в деионизированной воде
- о Подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле

Программа градиента:

Время (минуты)	Растворитель В [%]
0,0	5
8,0	95
10,0	95
10,1	5

14,0

5

ПРИМЕР 1. ТВЕРДАЯ ФОРМА А
ПОЛУЧЕНИЕ ТВЕРДОЙ ФОРМЫ А

[0179] Для Соединения X осуществляли две стадии кристаллизации, одну перед стадией хроматографии и одну после стадии хроматографии.

Выделение перед хроматографией

[0180] Соединение X получали взаимодействием 6-((3S,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она с 2-(хлорметил)пиримидин гидрохлоридом в присутствии карбоната цезия. Эту стадию осуществляли в двухфазной смеси 2-метил ТГФ/вода. По окончании реакции водную фазу удаляли, таким образом, Соединение X находилось в преимущественно органической фазе 2-метил ТГФ. Смесь фильтровали для удаления углерода, концентрировали при 68-88°C примерно до 5,3 объема, затем охлаждали до 20-30°C. Затем добавляли пять объемов н-гептана при 20-30°C. Смесь становилась двухфазной в процессе добавления частями. Смесь выдерживали по меньшей мере 5 часов при температуре 20-30°C, в течение этого времени происходило осаждение продукта. Продукт фильтровали и промывали еще двумя объемами н-гептана. Затем неочищенный продукт сушили в вакуумной сушилке с небольшой продувкой азотом при 35-45°C.

Конечная стадия кристаллизации

[0181] После того, как неочищенный продукт хроматографировали, его концентрировали и затем переносили в изопропиловый спирт. В реакционный сосуд добавляли н-гептан, поддерживая температуру при 35-55°C, достигая соотношения IPA:н-гептан 3:1. Смесь нагревали до 70-80°C и выдерживали при этой температуре для растворения любых присутствующих твердых веществ. Затем смесь охлаждали до 15°C в течение по меньшей мере 3 часов, в течение которых происходила кристаллизация. Далее добавляли н-гептан для достижения соотношения IPA:н-гептан 1:1,4. Затем смесь выдерживали по меньшей мере 12 часов при 15°C. Продукт фильтровали и реактор промывали н-гептаном на фильтр, чтобы перенести все твердое вещество на фильтр. Твердые вещества сушили продувкой азотом в течение 1 часа, а затем сушили в вакууме с продувкой азотом с получением твердого вещества, которое содержало менее 0,5% IPA и менее 0,5% н-гептана.

[0182] Суспендирование при двух соотношениях IPA:гептан осуществляли при 40°C, комнатной температуре и 4°C и получали твердую форму А. Кристаллизация из этилацетата и изопропилацетата также была успешной в меньшем масштабе. Тестировали дополнительные смеси растворителей. См. **Фиг. 11**.

[0183] Прибор Atlas был оснащен верхним перемешивающим устройством, датчиком температуры, входным отверстием для гептана и холодильником. В сосуд отмеряли 100 мл тетрагидрофурана (200 мл, 2457 ммоль). Соединение X (39,9961 г, 101,1 ммоль) отвешивали по разнице в сосуде и добавляли оставшиеся 100 мл тетрагидрофурана (200 мл, 2457 ммоль).

[0184] На протяжении всего процесса использовали контроль температуры реакции и скорость перемешивания устанавливали на 200 об/мин. Сосуд устанавливали на нагревание до 30°C от 20°C при 1°C/мин. Выдерживали несколько минут (наблюдали, что соединение X растворилось). Затем его охлаждали со скоростью 1°C/мин до 20°C. Как только температура достигла 20,4°C, добавляли затравку твердой формы А (0,4093 г, 1,035 ммоль). Через пару минут получали суспензию, которая сохранялась. Затем шприцевой насос устанавливали на дозирование гептана (500 мл, 3413,2 ммоль) в течение 60 минут. В сосуде поддерживали температуру реакции 20°C в течение ночи.

[0185] В сосуде произошла кристаллизация. Было отмечено, что в верхней части (пара сантиметров) жидкости было гораздо меньше кристаллов, чем внизу, и это указывало на то, что образовались крупные частицы. Пробу отбирали при помощи пипетки для микроскопии. Сосуд закрывали пробкой и реакционную смесь сливали со дна сосуда. Из-за большого размера кристаллов Соединение X осаждалось почти сразу после прекращения перемешивания. Вещество в дренажном стакане фильтровали под вакуумом, а затем растворы сливали обратно в кристаллизационный сосуд. Кристаллизационный сосуд снова устанавливали при температуре 20°C при перемешивании, и как только произошло ресуспендирование кристаллов, реакционную смесь сливали, оставив включенной мешалку. Это вещество затем отфильтровывали под вакуумом. Фильтрат использовали для промывки стакана в фильтр, а затем повторно использовали таким же образом. Твердое вещество оставляли фильтроваться под вакуумом примерно на 30 минут.

[0186] Твердое вещество переносили в предварительно подготовленную чашку для кристаллизации, которую помещали в вакуумную печь при 50°C с медленным выпуском воздуха в течение 4 часов.

[0187] Все выделенные кристаллы анализировали методом XRPD, описанным ниже:

[0188] Порошок помещали на кремниевую пластину, слегка покрытую силиконовой смазкой, и прижимали предметным стеклом микроскопа. Образец анализировали на дифрактометре Bruker D4 Endeavour по методу 1VAN 2-55 (10 мин). Метод 1VAN 2-55 (10 минут): дифрактограмму измеряли в диапазоне 2-55° 2-тета, с размером шага 0,018° и временем шага 0,20 секунд.

[0189] Альтернативно, твердую форму А получали следующим способом:

[0190] Приблизительно 80-100 мг Соединения X помещали в 21 сосуд для ВЭЖХ. Получали 5 мл смесей вода/1-бутанол и IPA/гептан в различных соотношениях. В каждый из сосудов добавляли по 0,7 мл смесей вода/1-бутанол или IPA/гептан. Затем их перемешивали на вихревом смесителе и давали отстояться. Дополнительное количество соединения X добавляли к системам растворителей, которые полностью растворяют соединение X, таким как системы растворителей, включающие толуол.

[0191] Все системы растворителей вода/1-бутанол полностью растворяли Соединение X. Дополнительное количество соединения X добавляли в сосуды и растворяли.

[0192] Все сосуды запечатывали и помещали при различных температурах на

роликовые мешалки.

[0193] Суспензии отбирали из перемешивающих блоков и анализировали во влажном состоянии с использованием описанного в настоящей заявке метода XRPD. Затем твердую фазу суспензий выделяли с использованием центрифужного фильтра с размером пор 0,2 мкм, вращающегося при 13200 об/мин в течение по меньшей мере 10 минут.

[0194] Все выделенные суспензии анализировали методом XRPD в сухом виде.

[0195] Мокрый метод XRPD: небольшую порцию суспензии наносили пипеткой на кремниевую пластину и покрывали пленкой Kapton. Образец анализировали на дифрактометре Bruker D4 Endeavour с использованием метода 1VAN 2-40 (5 мин). Метод 1VAN 2-40: дифрактограмму измеряли в диапазоне 2-40° 2-тета, с размером шага 0,018° и временем шага 0,15 секунд.

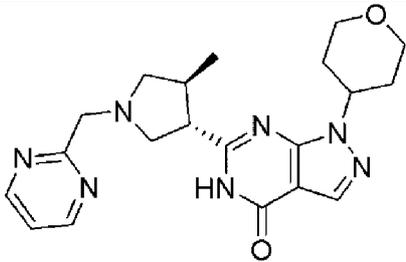
[0196] Сухой метод XRPD: порошок помещали на кремниевую пластину, слегка покрытую силиконовой смазкой, и прижимали предметным стеклом микроскопа. Образец анализировали на дифрактометре Bruker D4 Endeavour с использованием метода 1VAN 2-55 (10 мин). Метод 1VAN 2-55: дифрактограмму измеряли в диапазоне 2-55° 2-тета, с размером шага 0,018° и временем шага 0,20 секунд.

СВОЙСТВА ТВЕРДОЙ ФОРМЫ А В ТВЕРДОМ СОСТОЯНИИ

[0197] Твердая форма А представляет собой высококристаллическую и негигроскопичную форму с высокой температурой плавления и высокой растворимостью в воде и органических веществах. Показано, что она химически и физически стабильна.

Таблица 1

Свойства твердой формы А в твердом состоянии

Химическая структура	
Молекулярная формула	C ₂₀ H ₂₅ N ₇ O ₂
Молекулярная масса (г/моль)	395,47
Степень гидратации/сольватации	Безводная
Форма	Твердая форма А в виде свободного основания
Прогнозируемое значение рКа	8,6 (кислотная), 7,9 (щелочная) ACD labs 9,3 (кислотная), 6,6 (щелочная) МоКа
Истинная плотность	1,29 (измерено), 1,279 мг/м ³ (кристаллическая структура)

Кристалличность (XRPD & PLM)	Высококristаллическая (см. Фиг. 1А - Фиг. 1С и Таблицы 2 и 3 ниже)
Термический анализ (DSC/HSM/HS-XRPD)	DSC показывает резкую эндотерму плавления с началом при 161°C (10°C/мин), которая была подтверждена как плавление методом высокотемпературной микроскопии. См. Фиг. 2 .
Гравиметрический анализ (TGA/EGA)	Небольшая потеря 0,2% наблюдается в расплаве, но вещество по-видимому не подвергается существенному разложению вплоть до примерно 240°C. См. Фиг. 3 .
FT-IR	Был получен эталонный спектр FT-IR для формы А. См. Фиг. 4 .
Рамановская спектроскопия	Был получен эталонный Рамановский спектр с Фурье-преобразованием для формы А. См. Фиг. 5 .
ЯМР твердого тела	Был получен эталонный спектр ЯМР твердого тела для формы А. См. Фиг. 6 .

Данные XRPD:

Таблица 2

Перечень всех пиков

Угол	d-значение	Чистая интенсивность	Общая интенсивность	Относит. интенсивность	Положение	Интенсивность	FWHM
9,585853	9,219097	8246,859	8391,286	0,518112	9,586	8391,29	0,1
10,87268	8,130696	2617,888	2796,378	0,16447	10,873	2796,38	0,1
11,47872	7,702747	867,399	1047,194	0,054495	11,479	1047,19	0,1
12,31546	7,18122	952,4285	1118,497	0,059837	12,315	1118,5	0,1
13,82144	6,401958	1127,56	1286,169	0,070839	13,821	1286,17	0,103
15,39587	5,750634	143,4678	342,5	0,009013	15,396	342,5	0,104
15,81057	5,600719	1131,498	1356,416	0,071087	15,811	1356,42	0,103
16,4368	5,38872	1004,237	1276,596	0,063092	16,437	1276,6	0,1
17,21252	5,147572	9541,77	9884,02	0,599466	17,213	9884,02	0,112
18,17312	4,877586	1949,411	2367,143	0,122473	18,173	2367,14	0,106
18,90844	4,689531	15651,76	16124,87	0,983328	18,908	16124,9	0,114
20,4398	4,341515	15917,13	16460,96	1	20,44	16461	0,113
20,7497	4,277367	5249,104	5799,915	0,329777	20,75	5799,92	0,111

21,8577	4,062981	4027,415	4595,243	0,253024	21,858	4595,24	0,1
22,62474	3,926939	325,8141	902,2615	0,020469	22,625	902,262	0,123
23,07301	3,851649	13064,7	13639,18	0,820795	23,073	13639,2	0,107
23,86868	3,725023	667,5117	1225,781	0,041937	23,869	1225,78	0,113
24,45101	3,637611	5029,869	5565,958	0,316004	24,451	5565,96	0,133
25,1292	3,540954	2223,836	2723,111	0,139713	25,129	2723,11	0,11
25,56037	3,482192	2272,185	2741,915	0,142751	25,56	2741,92	0,112
25,91479	3,435366	366,8244	808,6755	0,023046	25,915	808,676	0,126
27,07006	3,291321	189,3233	563,6555	0,011894	27,07	563,656	0,105
27,89876	3,195409	354,7881	731,7009	0,02229	27,899	731,701	0,163
28,56547	3,122327	169,8336	562,035	0,01067	28,565	562,035	0,1
28,91968	3,084885	1911,023	2307,066	0,120061	28,92	2307,07	0,134
30,00177	2,976039	1443,876	1852,407	0,090712	30,002	1852,41	0,141
30,29597	2,947806	482,5076	895,7156	0,030314	30,296	895,716	0,225
30,99291	2,883089	1561,515	1978,854	0,098103	30,993	1978,85	0,12
31,60044	2,829032	442,7048	855,1071	0,027813	31,6	855,107	0,106
31,95262	2,798649	339,8424	744,9392	0,021351	31,953	744,939	0,125
32,93155	2,717658	2330,57	2731,935	0,146419	32,932	2731,94	0,12
33,84793	2,646147	947,52	1343,216	0,059528	33,848	1343,22	0,13
34,89721	2,56895	459,0477	847,7753	0,02884	34,897	847,775	0,108
35,34829	2,537194	535,2233	926,8384	0,033626	35,348	926,838	0,205
35,76305	2,508713	1478,759	1868,422	0,092904	35,763	1868,42	0,118
36,65705	2,449557	834,3998	1204,817	0,052422	36,657	1204,82	0,182
37,3939	2,402963	112,2246	451,3333	0,007051	37,394	451,333	0,1
38,33442	2,346143	133,3368	469,9358	0,008377	38,334	469,936	0,11
39,1009	2,301899	526,5476	883,8	0,033081	39,101	883,8	0,136
39,62588	2,272604	455,3147	818,0017	0,028605	39,626	818,002	0,129
40,32828	2,234627	134,8131	498,8747	0,00847	40,328	498,875	0,197
40,9116	2,204102	689,4661	1053,856	0,043316	40,912	1053,86	0,12
41,60553	2,16893	221,3042	574,7	0,013904	41,606	574,7	0,116
42,49117	2,12575	449,7502	801,9968	0,028256	42,491	801,997	0,206
42,98194	2,102608	215,4958	568,245	0,013539	42,982	568,245	0,1
43,74369	2,067743	272,3291	619,9115	0,017109	43,744	619,912	0,147
45,88631	1,976052	317,1079	623,7383	0,019922	45,886	623,738	0,135

47,47183	1,913686	212,4046	519,6244	0,013344	47,472	519,624	0,181
49,46794	1,841036	135,6586	430,0683	0,008523	49,468	430,068	0,132
50,51641	1,805257	230,8508	530,6319	0,014503	50,516	530,632	0,118
52,10043	1,754036	172,4654	446,7572	0,010835	52,1	446,757	0,172
54,03993	1,695572	128,5778	396,5395	0,008078	54,04	396,54	0,192
54,76259	1,674893	81,31308	339,6681	0,005109	54,763	339,668	0,102

Таблица 3

Перечень пиков с интенсивностью более 5 процентов от интенсивности пика при 20,4° два-тета

Угол (° 2-тета)	Относительная интенсивность (%)
9,6	51,8
10,9	16,4
11,5	5,4
12,3	6
13,8	7,1
15,8	7,1
16,4	6,3
17,2	59,9
18,2	12,2
18,9	98,3
20,4	100
20,7	33
21,9	25,3
23,1	82,1
24,5	31,6
25,1	14
25,6	14,3
28,9	12
30	9,1
31	9,8
32,9	14,6
33,8	6
35,8	9,3
36,7	5,2

[0198] Твердая форма А демонстрирует тетраэдрическую почти изометрическую

морфологию, наблюдаемую при кристаллизации (см. **Фиг. 8** и **Фиг. 10**).

Сорбция воды

[0199] Твердая форма А является негигроскопичной, поглощающей менее 0,05% воды при 90% RH, 25°C. Поглощение в различных условиях влажности указано в **Таблице 4** ниже при температуре 25°C. Изотерму см. на **Фиг. 7**.

Таблица 4

Поглощение воды для твердой формы А в различных условиях влажности

Влажность (%RH)	Содержание воды (% масс/масс)	
	Сорбция	Десорбция
0	0	0
10	0,01	0,01
20	0,01	0,01
30	0,01	0,01
40	0,02	0,02
50	0,02	0,02
60	0,02	0,02
70	0,03	0,03
80	0,03	0,03

[0200] Твердая форма А является негигроскопичной. Твердую форму А анализировали перед измельчением, и она показала очень похожий профиль сорбции. Низкая гигроскопичность указывает на то, что твердая форма А не требует особых условий хранения.

Водорастворимость

[0201] Растворимость твердой формы А является высокой в широком ряде растворителей. Твердая форма А хорошо растворима в воде в диапазоне биологически значимых условий pH, как показано ниже.

Таблица 5

Растворимость твердой формы А в диапазоне биологически значимых условий pH при 25°C

Буфер/Среда	pH (n=x)	Растворимость (мкг/мл) (n=x) (SD)	Твердая форма /Соль (после испытания)
0,01M HCl	1,7 (n=2)	>56,600 (n=2)	Не твердая
100 mM Сукцинатный буфер	4,0 (n=2)	>58,600 (n=2)	Не твердая
100 mM Цитратный буфер	4,5 (n=2)	>55,900 (n=2)	Не твердая
100 mM Сукцинатный буфер	5,5 (n=2)	>52,800 (n=2)	Не твердая
100 mM Цитратный буфер	6,0 (n=2)	>52,200 (n=2)	Не твердая
100 mM Фосфатный буфер	6,5 (n=2)	>53,300 (n=2)	Не твердая
Фосфатно-солевой буферный раствор	7,0 (n=1)	42,100 (n=1)	Твердая форма А

Фосфатно-солевой раствор	буферный	7,4 (n=1)	27,600 (n=1)	Твердая форма А
--------------------------	----------	-----------	--------------	-----------------

Растворимость твердой формы А Соединения X и аморфного Соединения X в различных растворителях

Таблица 6

Растворимость твердой формы А и аморфного Соединения X в различных растворителях при комнатной температуре

№	Растворитель	Растворимость (мг/мл)	Растворимость (ммоль)
Твердая форма А			
1	1,2-Ксилол	>65,4	>165
2	Ацетон	49,4	125
3	MeCN	47,8	121
4	Хлороформ	>57,5	>145
5	Глим	>63	>159
6	Диоксан	>46,3	>117
7	EtOAc	44,7	113
8	EtOH	63,4	160
9	H ₂ O-ацетон	>33,3	>84
10	H ₂ O-MeCN	>27	>68
11	H ₂ O-EtOH	>29,8	>75
12	H ₂ O-MeOH	>34,2	>87
13	H ₂ O	35,3	89
14	Гептан	0,6	1
15	IPA	29,2	74
16	MeOH	>71,4	>181
17	Метоксиэтанол	>74,5	>188
18	MTBE	6,7	17
19	Нитрометан	>74,9	>189
20	TGF	>58	>147
21	Толуол	52,2	132
Растворимость аморфного соединения			
1	1,2-Ксилол	19,9	50
2	Ацетон	>79,7	>202

3	MeCN	>117,3	>297
4	Хлороформ	>92,3	>233
5	1,2-Диметоксиэтан	>113,2	>286
6	Диоксан	27,9	71
7	EtOAc	20,6	52
8	EtOH	>98,6	>249
9	Гептан	0,7	2
10	IPA	>85,9	>217
11	MeOH	>90,2	>228
12	MTBE	11,2	28
13	Нитрометан	>70,2	>178
14	TGF	81,5	206
15	Толуол	18,3	46
16	Вода/ацетон	>130,3	>329
17	Вода/MeCN	>75,6	>191
18	Вода/EtOH	>26,8	>68
19	Вода/MeOH	>42,5	>107
20	Вода	64,8	164

Растворимость в органических растворителях

Таблица 7

Выбранные результаты растворимости по данным гравиметрического анализа (TGA) при 25°C

Растворитель	Растворимость (мг/мл)	Растворимость (ммоль)
Ацетон	49,4	125
MeCN	47,8	121
EtOAc	44,7	113
EtOH	63,4	160
H ₂ O	35,3	89
Гептан	0,6	1
IPA	29,2	74
MTBE	6,7	17
Толуол	52,2	132

СВОЙСТВА ЧАСТИЦ ТВЕРДОЙ ФОРМЫ А

[0202] Свойства частиц кратко охарактеризованы ниже.

Форма частиц

[0203] Неразмолотые первичные частицы представляют собой частицы неправильной формы или тетраэдра, как показано на **Фиг. 8**. Описанные частицы были

впоследствии размолоты. По видимому, они остаются частицами неправильной формы, как показано на **Фиг. 9**.

Размер частиц

[0204] Наблюдала первичные частицы размером от менее 100 мкм до около 500 мкм с мягкими агломератами размером до нескольких миллиметров. D[4,3] этого вещества составлял 195 мкм. Это вещество далее размалывали, чтобы получить гораздо меньше крупных частиц и в целом гораздо меньший средний размер первичных частиц, с получением в результате D[4,3]=49,5 мкм. Сравнение гранулометрических свойств различных партий см. в **Таблице 8**.

Таблица 8

Размеры частиц, полученные при измерении различных партий твердой формы А. Партии А3-А8 и А10 были измельчены, другие партии не были измельчены. Партии А3, А4, А5 и А6-А8 были измельчены из А2, а партия А10 была измельчена из А9.

Партия	D[v,0,1]	D[v,0,9]	D[4,3]
А2	45,6	247	144
А3	10,5	126	60,2
А4	4,39	52,5	24,1
А5	6,86	197	89,2
А6*	5,89	179	78,6
А7*	6,17	191	85,1
А8	3,96	118	48,6
А9	20,6	362	195
А10	3,29	129	49,5

*А6 и А7 - разные измерения одной и той же партии

МЕХАНИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Таблица 9

Механические свойства для различных партий твердой формы А. А2 и А9 не были измельчены. Партии А3 и А6/А7 были измельчены

Номер партии	А2		А9		А3		А6/А7*	
	<i>Значение</i>	<i>Оценка</i>	<i>Значение</i>	<i>Оценка</i>	<i>Значение</i>	<i>Оценка</i>	<i>Значение</i>	<i>Оценка</i>
Механические свойства								
Напряжение сжатия (МПа)	58,8	Средняя	52,5	Средняя	67,9	Средняя	56,3	Средняя
Твердая фракция	0,87		0,85		0,857		0,85	
Твердость, определенная методом динамического вдавливания			63,6	Высокая			41,6	Очень высокая
(МПа) [оценка пластичности]								
Квазистатическая твердость								
Прочность на растяжение (МПа)	0,3	Низкая	0,255	Очень низкая	0,624	Средняя	0,41	Низкая
Пониженная прочность на растяжение (МПа)	0,274		0,302		0,488		0,393	
Индекс хрупкого разрушения	0,0486	Низкая	-0,077	Очень низкая	0,139	Низкая	0,022	Низкая
Индекс сцепления в наихудшем случае (x 102)			0,401	Средняя				
Индекс хрупкого/вязкоупругого сцепления (x 105)	2,61	Очень низкая	1,95	Очень низкая	8,44	Предельно низкая	5,3	Очень низкая
Физические свойства	<i>Значение</i>	<i>Оценка</i>	<i>Значение</i>	<i>Оценка</i>	<i>Значение</i>	<i>Оценка</i>	<i>Значение</i>	<i>Оценка</i>
Истинная плотность (г/см ³)	1,28		1,29		1,29		1,29	

*A6 и A7 - разные измерения одной и той же партии

ХИМИЧЕСКАЯ И ФИЗИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНОСТЬ ТВЕРДОЙ ФОРМЫ А

Химическая стабильность (включая совместимость эксципиентов)

[0205] Данные о стабильности в режиме реального времени для неизмельченной твердой формы А показали, что твердая форма А является химически и физически стабильной в течение 6 месяцев при 40°C/75% RH в условиях ускоренного испытания и в течение 84 месяцев при комнатной температуре (63 месяца при 15 -30°C и 21 месяц при 25°C/60% RH) в нерасфасованной упаковке (двойные полиэтиленовые пакеты в картонном барабане). Исследование фотостабильности осуществляли в условиях ИСН. Хранение размолотой твердой формы А при 70°C/75% RH в течение 1 недели не выявило изменений в стабильности.

[0206] Данные о клинической стабильности таблеток твердой формы А в фольге/блистерах из фольги или флаконах из полиэтилена высокой плотности/термозапечатываемых (IS) с влагопоглотителем показали, что в течение 60 месяцев при 25°C/60% RH и 6 месяцев при 5°C/60% RH и 40°C/75% RH не наблюдалось никаких существенных изменений/тенденций, что касается анализируемого вещества, продуктов разложения или дезинтеграции.

Физическая стабильность (к сжатию, измельчению, помолу, микронизации и т.п.)

[0207] Образцы твердой формы А измельчали для уменьшения размера частиц. Никакого влияния на полиморфную форму не наблюдалось.

[0208] Размолотые образцы твердой формы А повторно измельчали и выдерживали при 40°C/75% RH. По данным XRPD, не было обнаружено никаких признаков изменения формы и никаких признаков уменьшения кристалличности.

ПРИМЕР 2. ТВЕРДАЯ ФОРМА В

Получение твердой формы В

[0209] Следующие способы использовали для получения твердой формы В:

[0210] *Способ 1*

1. 100 мг аморфного Соединения Х растворяли в 10 мл воды при комнатной температуре.
2. Раствор замораживали и лиофилизировали при -85°C.
3. К лиофилизированному веществу добавляли деионизированную воду аликвотами по 100 мкл.
4. Растворение наблюдалось после первого добавления.
5. Примерно через 30 секунд наблюдался бледно-желтый осадок.
6. Добавляли еще 800 мкл воды для образования подвижной суспензии.
7. Суспензию подвергали циклическому изменению температуры от 25 до 5°C со скоростью изменения 0,1°C/мин и выдержкой в течение 1 часа при температуре 25 и 5°C при перемешивании.
8. Примерно через 24 часа аликвоту суспензии отбирали с использованием пластиковой пипетки и твердое вещество анализировали методом XRPD.
9. Основной объем вещества выделяли центрифугированием и выделенное твердое

вещество сушили при температуре окружающей среды в вакууме в течение примерно 24 часов.

10. Высушенное твердое вещество повторно анализировали методом XRPD.

11. Осуществляли VT-XRPD и DVS с последующим анализом DVS XRPD.

[0211] *Способ 2*

1. 1 г аморфного соединения X отвешивали и переносили в колбу Дюрана емкостью 100 мл.

2. Добавляли 40 мл деионизированной воды и содержимое сосуда перемешивали в течение 5 минут до тех пор, пока не наблюдалось полное растворение.

3. Колбу помещали в камеру сублимационной сушки при температуре примерно -90°C на 2 часа.

4. Через 2 часа образец переносили в эксикатор и начинали лиофилизацию.

5. Через 72 часа образец извлекали из лиофилизации.

6. К 500 мг лиофилизованного вещества добавляли 500 мкл деионизированной воды, при добавлении происходило полное растворение.

7. Через несколько минут появился осадок.

8. Добавляли дополнительные аликвоты деионизированной воды по 500 мкл до тех пор, пока не наблюдалось растворение, всего 4,5 мл воды.

9. Вещество помещали в терморегулируемый блок с температурным циклом согласно следующему методу:

o 25°C выдерживание в течение 1 ч,

o Постепенное изменение до 5°C при 0,1°C/мин

o 5°C выдерживание в течение 1 ч,

o Постепенное изменение до 25°C при 0,1°C/мин

10. Через 24 часа вещество представляло собой бледно-желтую суспензию.

11. Отбирали аликвоту и выделяли твердые вещества центрифугированием.

12. Твердые вещества анализировали методом XRPD.

13. Суспензию фильтровали посредством фильтрации Бюхнера, а влажные твердые вещества собирали и сушили при комнатной температуре в вакууме.

14. Через 24 часа образцы вынимали из печи и взвешивали высушенные твердые вещества.

15. Небольшое количество вещества переносили в камеру с температурой 40°C и относительной влажностью 75% на 5 дней.

16. Через 5 дней осуществляли XRPD-анализ.

17. Оставшееся вещество подвергали условиям 40°C и относительной влажности 75% в течение 72 часов, отслеживая конверсию каждые 24 часа.

18. Твердую форму В охарактеризовывали методами PLM, TG/DSC, DSC, DVS с пост-DVS XRPD, FT-IR, KF и ВЭЖХ.

[0212] *Способ 3*

1. 1 г аморфного соединения X отвешивали и переносили в колбу Дюрана емкостью

100 мл.

2. Добавляли 40 мл деионизированной воды и содержимое сосуда перемешивали в течение 5 минут до тех пор, пока не наблюдалось полное растворение.

3. Колбу помещали в камеру сублимационной сушки при температуре примерно -90°C на 2 часа.

4. Через 2 часа образец переносили в эксикатор и начинали лиофилизацию.

5. Через 72 часа образец вынимали из лиофилизации.

6. Вещество разделяли на два образца. К 500 мг лиофилизованного вещества добавляли 500 мкл деионизированной воды, при добавлении происходило полное растворение.

7. Через пару минут появился осадок.

8. Добавляли дополнительные аликвоты деионизированной воды по 500 мкл до тех пор, пока не наблюдалось растворение, всего по 4,5 мл воды каждая.

9. Образцы помещали в терморегулируемый блок с температурным циклом согласно следующему методу:

o 25°C выдерживание в течение 1 ч,

o Постепенное изменение до 5°C при 0,1°C/мин,

o 5°C выдерживание в течение 1 ч,

o Постепенное изменение до 25°C при 0,1°C/мин,

10. Через 24 часа вещество представляло собой бледно-желтую суспензию.

11. Суспензии фильтровали посредством фильтрации Бюхнера, а влажные твердые вещества собирали и сушили при 40°C в течение 72 ч.

12. Твердые вещества анализировали методом XRPD.

VT-XRPD анализ твердой формы В

[0213] Твердую форму В анализировали методом VT-XRPD для оценки изменений формы при нагревании.

[0214] Образец нагревали со скоростью 10°C/мин и получали картину дифракции при различных температурах (по данным TG/DSC).

[0215] Детали эксперимента показаны в Таблице 10 ниже.

Таблица 10

Детали эксперимента для VT-XRPD-анализа твердой формы В

Температура (°C)	Выдерживание (мин)	XRPD
30	0	Твердая форма В
85	0	Твердая форма С
85	5	Твердая форма С
130	0	Твердая форма А/С
135	0	Твердая форма А
135	10	Твердая форма А

30	0	Твердая форма А
----	---	-----------------

[0216] VT-XRPD анализ показал, что при нагревании до 85°C (выше дегидратации) наблюдалась новая твердая форма, твердая форма С. При 130°C (выше потенциального перехода твердое-твердое вещество) вещество представляло собой смесь твердой формы А и С. После дальнейшего нагрева до 135°C вещество соответствовало твердой форме А. Результаты показаны на **Фиг. 13** и **Фиг. 14**.

Таблица 11

Перечень пиков XRPD твердой формы В

№	Положение [°2 θ]	d-расстояние [Å]	Высота [имп.]	Относительная интенсивность [%]
1	7,2224	12,2399	2028,70	4,67
2	7,9617	11,1050	43443,64	100,00
3	12,9094	6,8578	230,47	0,53
4	14,4830	6,1161	2250,03	5,18
5	14,6445	6,0489	2087,24	4,80
6	15,0352	5,8926	24491,13	56,37
7	16,1972	5,4724	4882,98	11,24
8	18,3297	4,8403	1163,86	2,68
9	19,3304	4,5919	21985,48	50,61
10	19,6443	4,5192	4201,44	9,67
11	20,4537	4,3422	415,68	0,96
12	20,6760	4,2960	853,39	1,96
13	21,8332	4,0709	512,35	1,18
14	23,2910	3,8193	1605,99	3,70
15	23,4817	3,7887	833,22	1,92
16	24,0724	3,6970	1193,06	2,75
17	24,3417	3,6567	206,19	0,47
18	25,3319	3,5160	2946,98	6,78
19	25,6353	3,4751	12884,99	29,66
20	26,0027	3,4268	792,74	1,82
21	26,4025	3,3758	379,69	0,87
22	26,6586	3,3440	1452,11	3,34
23	26,8902	3,3157	8977,95	20,67
24	27,3465	3,2614	669,29	1,54
25	27,6420	3,2272	851,21	1,96

26	28,0770	3,1782	170,08	0,39
27	28,8367	3,0936	3283,34	7,56
28	28,8991	3,0896	2971,55	6,84
29	29,2181	3,0566	2745,79	6,32
30	29,5288	3,0251	1322,56	3,04
31	29,7824	2,9999	745,07	1,72
32	30,3801	2,9423	1745,50	4,02
33	30,9764	2,8870	120,51	0,28
34	31,9562	2,8007	698,88	1,61
35	32,4439	2,7597	445,29	1,02
36	32,9341	2,7197	341,20	0,79
37	33,9212	2,6428	438,82	1,01

Таблица 12

Перечень пиков с интенсивностью более 5% от интенсивности пика при 7,96 °2Θ

№	Положение [°2Θ]	Относительная интенсивность [%]
2	7,9617	100,00
4	14,4830	5,18
6	15,0352	56,37
7	16,1972	11,24
9	19,3304	50,61
10	19,6443	9,67
18	25,3319	6,78
19	25,6353	29,66
23	26,8902	20,67
27	28,8367	7,56
28	28,8991	6,84
29	29,2181	6,32

Оценка твердой формы В методом динамической сорбции паров (DVS)

[0217] DVS анализ твердой формы В показал, что вещество имело большую потерю массы при десорбции/поглощении при сорбции между 0 и 10% RH, примерно 2,6% масс. (0,6 экв. воды). Равновесие не было достигнуто при относительной влажности 0% (максимальное время этапа составляло 500 минут), это указывало на то, что дегидратация была неполной. Профиль DVS показал, что твердая форма В была гидратированной. См. **Фиг. 15.**

[0218] DVS анализ твердой формы В показал поглощение 4,3% масс. при 80% RH,

хотя поглощение между 40 и 80% RH в первом цикле сорбции составляло 0,2% масс. При относительной влажности ниже 10% происходила дегидратация. После завершения DVS анализа дифрактограмма XRPD соответствовала твердой форме В со следами твердой формы С.

Поляризационная световая микроскопия (PLM)

[0219] PLM анализ показал, что вещество состоит из небольших агрегированных кристаллов с двойным лучепреломлением. См. **Фиг. 16** и **Фиг. 17**.

TG и DSC анализ

[0220] TG анализ показал потерю массы 4,2% масс. от начала нагрева до 100°C, что теоретически эквивалентно 0,96 экв. воды. Одновременный DSC анализ показал следующие события: 1) широкий эндотермический эффект с началом при 39,1°C и пиком при 84,8°C, обусловленный дегидратацией; 2) небольшое эндотермическое событие с началом при 127,2°C и пиком при 131°C, вероятно, переход твердое вещество-твердое вещество; и 3) резкое эндотермическое событие с началом при 161,8°C и пиком при 163,2°C, окончательное плавление.

[0221] Отдельный DSC анализ показал следующие события в первом цикле нагрева: 1) широкое эндотермическое событие: начало 86°C, пик 93,5°C; 2) небольшое эндотермическое событие: начало 128°C, пик 132,5°C, за которым следует очень небольшое экзотермическое событие с началом при 133,3°C и пиком при 133,5°C; и 3) резкое эндотермическое событие: начало 162,2°C, пик 163,6°C.

[0222] При охлаждении и втором цикле нагрева стеклование наблюдалось в каждом случае со средними точками 44,2 и 53,6°C, соответственно.

[0223] См. **Фиг. 18** и **Фиг. 19**.

Титрование по Карлу Фишеру

[0224] Анализ по методу Карла Фишера показал, что вещество имело содержание влаги 4,8% масс. (среднее значение от измерений в двух повторях), теоретически эквивалентное 1,1 экв. воды.

Оценка стабильности твердой формы В через 7 дней

[0225] Оценку стабильности осуществляли следующим образом:

[0226] 15 мг твердой формы В отвешивали в 3 флакона емкостью 1,5 мл.

о Один флакон оставляли незакрытым, помещали внутрь сцинтилляционного флакона и хранили при температуре окружающей среды (около 20°C).

о Один флакон оставляли незакрытым и помещали внутрь сцинтилляционного флакона. Это помещали в печь при стабильных условиях 40°C/75% RH.

о Один флакон закрывали крышкой и помещали внутрь сцинтилляционного флакона. Это помещали в печь при 80°C.

[0227] Через 7 дней образцы извлекали из соответствующих условий, анализировали методом XRPD и подвергали ВЭЖХ-анализу. Результаты XRPD показаны на **Фиг. 21**.

[0228] Анализ 7-дневной стабильности (Таблица 13) показал, что в исследуемых условиях не было снижения чистоты. Твердая форма В сохранялась при температуре

окружающей среды и 40°C/75% RH, однако твердая форма В превращалась в смесь твердой формы А и твердой формы С при 80°C.

Таблица 13

Результаты оценки стабильности твердой формы В через 7 дней

Ввод	Условия	ВЭЖХ чистота (% отн.площади)	ХRPD
Твердая форма В (чистота при введении: 100%)	Естественное освещение	100	Твердая форма В
	40°C/75% RH	100	Твердая форма В
	80°C	100	Твердая форма А+Твердая форма С

VH-XRPD анализ твердой формы В

[0229] XRPD с переменной влажностью осуществляли с использованием следующего метода:

[0230] Дифрактограмму получали после достижения каждого целевого % RH и по истечении указанного времени (Таблица 14 ниже).

[0231] Через 20 часов при 2% RH в секционную камеру вводили некоторое количество P₂O₅ с целью дальнейшего осушения окружающей среды.

[0232] Образец выдерживали в этих условиях еще 16 часов, в течение которых через каждый час получали дифрактограмму.

Таблица 14

Детали эксперимента для VH-XRPD анализа твердой формы В

%RH	Время (часы)
40	0,0
90	0,5
40	0,5
10	1,0
2	0,5
2	20,0

[0233] VH-XRPD анализ твердой формы В показал отсутствие каких-либо изменений формы во время эксперимента. См. Таблицу 15, а также Фиг. 22, Фиг. 23 и Фиг.

24

Таблица 15

Результаты VH-XRPD анализа твердой формы В

%RH	Время (часы)	ХRPD
40	0	Твердая форма В
90	0,5	Твердая форма В
40	0,5	Твердая форма В
10	1	Твердая форма В

2	0,5	Твердая форма В
2	20	Твердая форма В

Оценка термодинамической растворимости твердой формы В

[0234] Оценку термодинамической растворимости осуществляли следующим образом:

- 25 мг твердой формы В отвешивали в 3 флакона емкостью 1,5 мл.
- В каждый флакон добавляли по 250 мкл соответствующего буфера, получая суспензию.
- Образцы помещали в шейкер-инкубатор при 25°C на 1 час.
- Через 1 час значение рН измеряли и корректировали соответствующим образом.
- Образцы возвращали в шейкер-инкубатор на 24 часа.
- Через 16 часов образцы с рН 1,2 и 4,5 представляли собой прозрачные растворы, поэтому добавляли дополнительное количество вещества и образцы возвращали в шейкер.
- Через 24 часа рН измеряли еще раз и корректировали соответствующим образом.
- Образцы фильтровали через шприц, маточный раствор подвергали ВЭЖХ для определения концентрации растворенного свободного основания, а твердое вещество анализировали методом XRPD.

[0235] Результаты представлены в **Таблице 16** ниже и графически представлены на **Фиг. 25**.

[0236] Оценка термодинамической растворимости (**Таблица 16**) показала, что твердая форма В имела высокую растворимость (>150 мг/мл) при рН 4,5. Твердая форма В сохранялась во всем диапазоне рН.

Таблица 16

Результаты оценки термодинамической растворимости твердой формы В

Ввод	рН значение	ВЭЖХ (мг/мл) конц.	XRPD дифрактограмма
Твердая форма В	1,2	46,7	Твердая форма В
	4,5	162,4	Твердая форма В
	6,8	21,8	Твердая форма В

ПРИМЕР 3. ТВЕРДАЯ ФОРМА С

[0237] Твердую форму С наблюдали во время VT-XRPD анализа твердой формы В при 85°C.

[0238] Твердую форму С также наблюдали несколько раз во время полиморфного скрининга, однако только в виде смеси с твердой формой А или твердой формой В. Были предприняты многочисленные попытки повторно получить твердую форму С, однако, опять же, она наблюдалась только в виде смеси с твердой формой А и твердой формой В.

[0239]

Таблица 17

Перечень пиков XRPD твердой формы С

№	Положение [°2θ]	d-расстояние [Å]	Высота [имп.]	Относительная интенсивность [%]
1	6,5940	13,4048	160,30	2,31
2	8,6307	10,2456	6074,75	87,65
3	8,6800	10,1875	5856,79	84,50
4	9,8297	8,9984	798,79	11,53
5	10,7748	8,2112	37,04	0,53
6	13,9580	6,3449	1189,92	17,17
7	14,3052	6,1917	1010,99	14,59
8	15,0544	5,8852	6930,81	100,00
9	15,6976	5,6454	304,35	4,39
10	17,2160	5,1508	2107,25	30,40
11	18,0435	4,9164	775,25	11,19
12	18,8879	4,6985	6745,32	97,32
13	19,6118	4,5229	4674,04	67,44
14	19,6608	4,5155	5349,12	77,18
15	20,0644	4,4256	913,09	13,17
16	21,3028	4,1710	1512,58	21,82
17	23,2634	3,8237	1258,88	18,16
18	23,5960	3,7706	1785,39	25,76
19	24,6607	3,6101	6690,06	96,53
20	25,5933	3,4807	929,11	13,41
21	26,1792	3,4041	5062,74	73,05
22	26,6081	3,3502	1704,39	24,59
23	26,9510	3,3083	1170,64	16,89
24	27,5251	3,2406	682,87	9,85
25	28,1084	3,1747	1485,63	21,44
26	28,8196	3,0979	1914,84	27,63
27	29,6231	3,0157	692,86	10,00
28	30,3217	2,9478	1470,77	21,22
29	30,9037	2,8936	722,32	10,42
30	31,4328	2,8461	1011,39	14,59
31	31,8088	2,8133	1057,64	15,26
32	32,7826	2,7319	1061,85	15,32
33	34,6364	2,5898	877,23	12,66

Таблица 18

Перечень пиков с интенсивностью более 20% от интенсивности пика при 15,01 °2 Θ

№	Положение [°2 Θ]	Относительная интенсивность [%]
2	8,6307	87,65
3	8,6800	84,50
8	15,0544	100,00
10	17,2160	30,40
12	18,8879	97,32
13	19,6118	67,44
14	19,6608	77,18
16	21,3028	21,82
18	23,5960	25,76
19	24,6607	96,53
21	26,1792	73,05
22	26,6081	24,59
25	28,1084	21,44
26	28,8196	27,63
28	30,3217	21,22

ПРИМЕР 4. ТВЕРДАЯ ФОРМА D

Получение твердой формы D

[0240] Для получения твердой формы D использовали следующие методы: 500 мг кристаллической формы A отвешивали в сцинтилляционный флакон. Добавляли мешалку и добавляли 12,5 мл воды, получая суспензию. Флакон помещали в блок с контролируемой температурой, установленной на 25°C, и перемешивали магнитной мешалкой в течение 48 часов.

[0241] Через 48 часов отбирали аликвоту суспензии и твердое вещество выделяли центрифугированием. Твердое вещество анализировали методом XRPD, в результате была получена форма D. Дифрактограмма XRPD 2 Θ , полученная в эксперименте по выращиванию монокристаллов формы D, показана на **Фиг. 27**.

XRPD анализ твердой формы D

Перечень пиков XRPD твердой формы D

№	Положение [°2 θ]	d-расстояние [Å]	Высота [имп.]	Относительная интенсивность [%]
1	6,7620	13,07226	14643,11	82,97
2	9,0830	9,73640	17648,08	100,00
3	10,0437	8,80716	176,33	1,00
4	10,3865	8,51723	407,05	2,31
5	11,0162	8,03175	403,98	2,29
6	13,3875	6,61394	2457,34	13,92
7	13,5658	6,52743	6533,47	37,02
8	14,3106	6,18932	7353,04	41,66
9	15,5483	5,69931	10816,56	61,29
10	15,7841	5,61470	2901,69	16,44
11	16,3531	5,42058	2566,49	14,54
12	16,7632	5,28888	558,31	3,16
13	16,9901	5,21877	1064,18	6,03
14	17,6541	5,02394	184,39	1,04
15	18,5794	4,77577	6668,21	37,78
16	19,3010	4,59882	1475,44	8,36
17	19,7364	4,49834	1100,39	6,24
18	20,1838	4,39963	470,46	2,67
19	20,4187	4,34954	1858,07	10,53
20	20,8796	4,25457	5506,96	31,20
21	21,2145	4,18814	5111,63	28,96
22	21,7605	4,08429	1605,01	9,09
23	22,2032	4,00384	386,65	2,19
24	22,7825	3,90332	1035,78	5,87
25	23,3931	3,80280	1803,73	10,22
26	23,7498	3,74650	791,04	4,48
27	24,0917	3,69409	1200,25	6,80
28	24,3098	3,66144	2123,67	12,03
29	24,4864	3,63544	4167,43	23,61
30	25,0330	3,55728	720,96	4,09

31	25,3756	3,51003	3340,21	18,93
32	25,7717	3,45697	9467,20	53,64
33	26,2770	3,39163	3753,30	21,27
34	26,6857	3,34061	1158,03	6,56
35	27,0129	3,30088	2672,58	15,14
36	27,4745	3,24647	5244,37	29,72
37	27,7394	3,21606	5222,94	29,59
38	28,1211	3,17327	1073,50	6,08
39	28,8764	3,09196	2095,02	11,87
40	29,3707	3,04104	1053,22	5,97
41	30,0210	2,97664	1086,94	6,16
42	30,4091	2,93953	1065,67	6,04
43	30,8070	2,90246	1101,07	6,24
44	31,0792	2,87766	640,52	3,63
45	31,6352	2,82834	756,80	4,29
46	31,8773	2,80741	1025,13	5,81
47	32,1103	2,78757	808,63	4,58
48	32,6600	2,74190	1011,84	5,73
49	32,9844	2,71567	562,37	3,19
50	33,5978	2,66748	527,31	2,99
51	33,9302	2,64211	704,05	3,99
52	34,3658	2,60961	522,73	2,96

Перечень пиков XRPD твердой формы D (20 наиболее интенсивных пиков)

№	Положение [°2 θ]	d-расстояние [Å]	Высота [имп.]	Относительная интенсивность [%]
1	9,0830	9,73640	17648,08	100,00
2	6,7620	13,07226	14643,11	82,97
6	15,5483	5,69931	10816,56	61,29
7	25,7717	3,45697	9467,20	53,64
8	14,3106	6,18932	7353,04	41,66
9	18,5794	4,77577	6668,21	37,78
10	13,5658	6,52743	6533,47	37,02
11	20,8796	4,25457	5506,96	31,20
15	27,4745	3,24647	5244,37	29,72
20	27,7394	3,21606	5222,94	29,59
21	21,2145	4,18814	5111,63	28,96
28	24,4864	3,63544	4167,43	23,61
29	26,2770	3,39163	3753,30	21,27
31	25,3756	3,51003	3340,21	18,93
32	15,7841	5,61470	2901,69	16,44
33	27,0129	3,30088	2672,58	15,14
35	16,3531	5,42058	2566,49	14,54
36	13,3875	6,61394	2457,34	13,92
37	24,3098	3,66144	2123,67	12,03
39	28,8764	3,09196	2095,02	11,87

Дифференциальная сканирующая калориметрия/термогравиметрический анализ

[0242] График TG показал потерю массы 15,87% масс. от начала нагрева до 90°C, что теоретически эквивалентно 4,14 экв. воды. Кривая DSC показала сильное эндотермическое событие с началом при 47,1°C и пиком при 64,2°C, одновременно с потерей массы, наблюдаемой на кривой TG; небольшое экзотермическое событие с началом при 90,6°C и пиком при 97,6°C и второе эндотермическое событие с началом при 161,2°C и пиком при 163,6°C. TG/DSC характеристика формы D показана на **Фиг. 28**.

Анализ методом Карла-Фишера

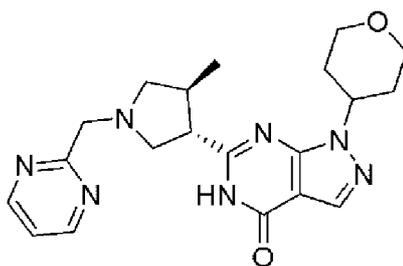
[0243] Анализ содержания воды осуществляли путем прямого добавления вещества в титратор. Анализ осуществляли в двух повторах и результаты усредняли. Содержание воды (среднее): 15,82%, что эквивалентно 4,13 экв. воды.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

[0244] Специалистам в данной области техники будут понятны, или они смогут установить с использованием не более чем рутинного экспериментирования, многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в настоящей заявке. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма Соединения X:



(X),

где твердая форма выбрана из:

Формы А: характеризующейся тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 18,9, 20,4 и 23,1 °2 θ при использовании Cu K α излучения,

Формы В: характеризующейся тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 8,0, 15,0 и 19,3 °2 θ при использовании Cu K α излучения,

Формы С: характеризующейся тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 15,0, 18,9 и 24,7 °2 θ при использовании Cu K α излучения, и

Формы D: характеризующейся тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 6,8, 9,1 и 15,5 °2 θ при использовании Cu K α излучения.

2. Твердая форма по п. 1, где твердая форма представляет собой форму А.

3. Твердая форма по п. 2, где форма А характеризуется тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 9,6 ± 0,2, 17,2 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 20,4 ± 0,2 и 23,1 ± 0,2 °2 θ при использовании Cu K α излучения.

4. Твердая форма по п. 2, где форма А характеризуется тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно 9,6 ± 0,2, 17,2 ± 0,2, 18,9 ± 0,2, 20,4 ± 0,2, 20,7 ± 0,2, 21,9 ± 0,2, 23,1 ± 0,2 и 24,5 ± 0,2 °2 θ при использовании Cu K α излучения.

5. Твердая форма по п. 2, где рентгеновская порошковая дифрактограмма по существу аналогична той, которая представлена на Фиг. 1А.

6. Твердая форма по любому из пп. 2-5, где форма А характеризуется эндотермическим явлением с температурой начала между приблизительно 155°C и приблизительно 168°C, как определено методом DSC.

7. Твердая форма по любому из пп. 2-5, где форма А характеризуется эндотермическим явлением с температурой максимума при приблизительно 162°C, как определено методом DSC.

8. Твердая форма по любому из пп. 2-5, где форма А характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на Фиг. 2.

9. Твердая форма по любому из пп. 2-8, где форма А характеризуется потерей массы приблизительно 0,11% в диапазоне от приблизительно 150°C до приблизительно 225°C, как определено методом TGA.

10. Твердая форма по п. 1, где твердая форма представляет собой форму В.

11. Твердая форма по п. 10, где форма В характеризуется тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно $8,0 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$ и $26,9 \pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения.

12. Твердая форма по п. 10, где форма В характеризуется тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно $8,0 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $16,2 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $25,6 \pm 0,2$ и $26,9 \pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения.

13. Твердая форма по п. 10, где рентгеновская порошковая дифрактограмма по существу аналогична той, которая представлена на Фиг. 12.

14. Твердая форма по любому из пп. 10-13, где форма В характеризуется эндотермическим явлением с температурой начала при приблизительно 39°C, 127°C и/или 162°C, как определено методом DSC.

15. Твердая форма по любому из пп. 10-14, где форма В характеризуется эндотермическими явлениями с температурой максимума при приблизительно 85°C, 131°C и/или 163°C, как определено методом DSC.

16. Твердая форма по любому из пп. 10-15, где форма В характеризуется термограммой DSC, по существу аналогичной той, которая представлена на Фиг. 19.

17. Твердая форма по любому из пп. 10-16, где форма В характеризуется потерей массы приблизительно 4% в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 100°C, как определено методом TGA.

18. Твердая форма по п. 1, где твердая форма представляет собой форму С.

19. Твердая форма по п. 18, где форма С характеризуется тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно $8,6 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$ и $24,7 \pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения.

20. Твердая форма по п. 18, где форма С характеризующейся тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно $8,6 \pm 0,2$, $8,7 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $18,9 \pm 0,2$, $19,6 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $24,7 \pm 0,2$ и $26,2 \pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения.

21. Твердая форма по п. 18, где рентгеновская порошковая дифрактограмма по существу аналогична той, которая представлена на Фиг. 26.

22. Твердая форма по п. 1, где твердая форма представляет собой форму D.

23. Твердая форма по п. 22, где форма D характеризуется тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно $6,8 \pm 0,2$, $9,1 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$ и $25,8 \pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения.

24. Твердая форма по п. 22, где форма D характеризуется тем, что имеет картину рентгеновской порошковой дифракции с пиками при приблизительно $6,8 \pm 0,2$, $9,1 \pm 0,2$,

$13,6 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$ и $25,8 \pm 0,2$ °2 θ при использовании Cu K α излучения.

25. Твердая форма по п. 22, где рентгеновская порошковая дифрактограмма по существу аналогична той, которая представлена на Фиг. 27.

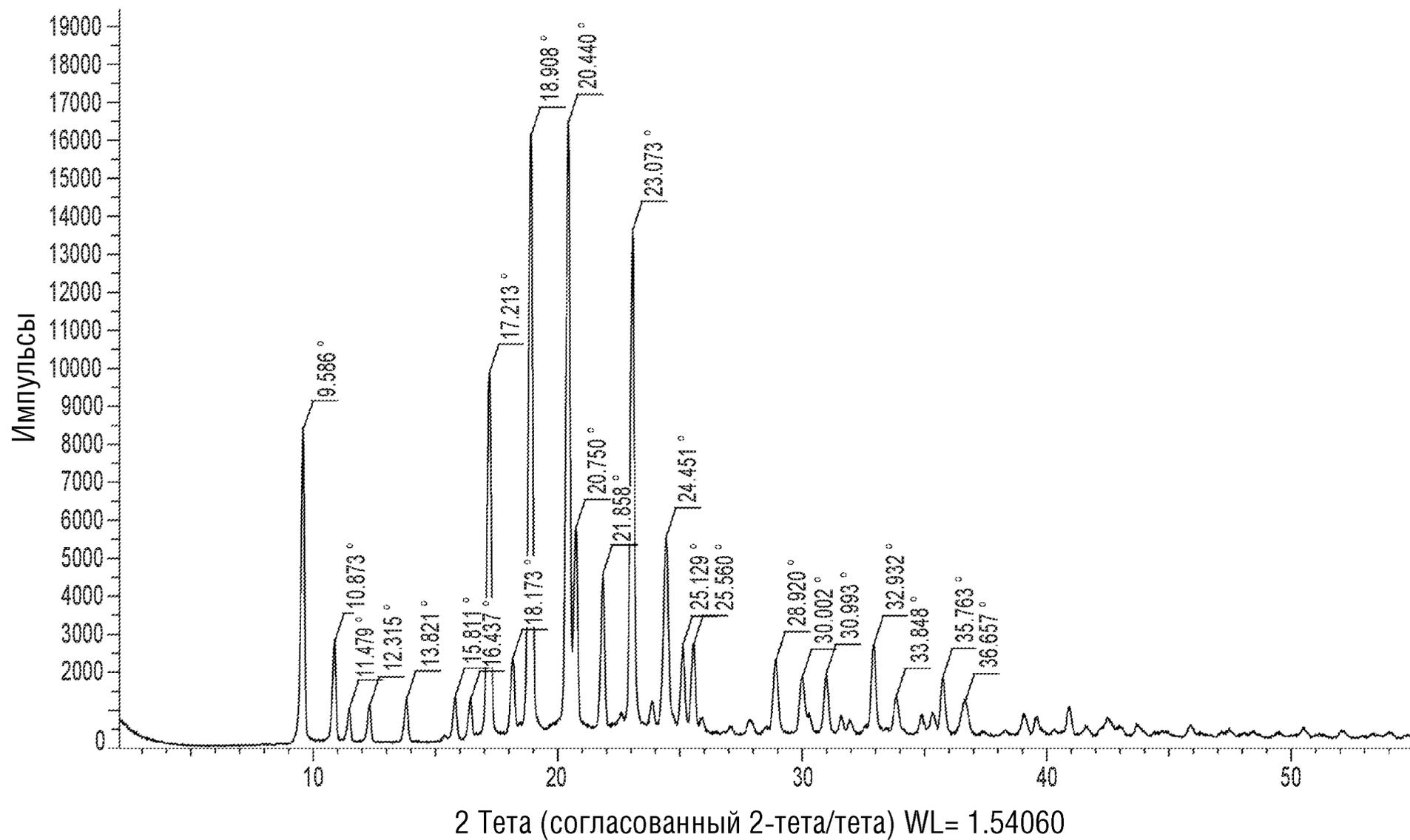
26. Твердая форма по любому из пп. 22-25, где форма D характеризуется эндотермическим явлением с температурой начала между приблизительно 45°C и приблизительно 50°C, как определено методом DSC.

27. Фармацевтическая композиция, включающая твердую форму по любому из пп. 1-26 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

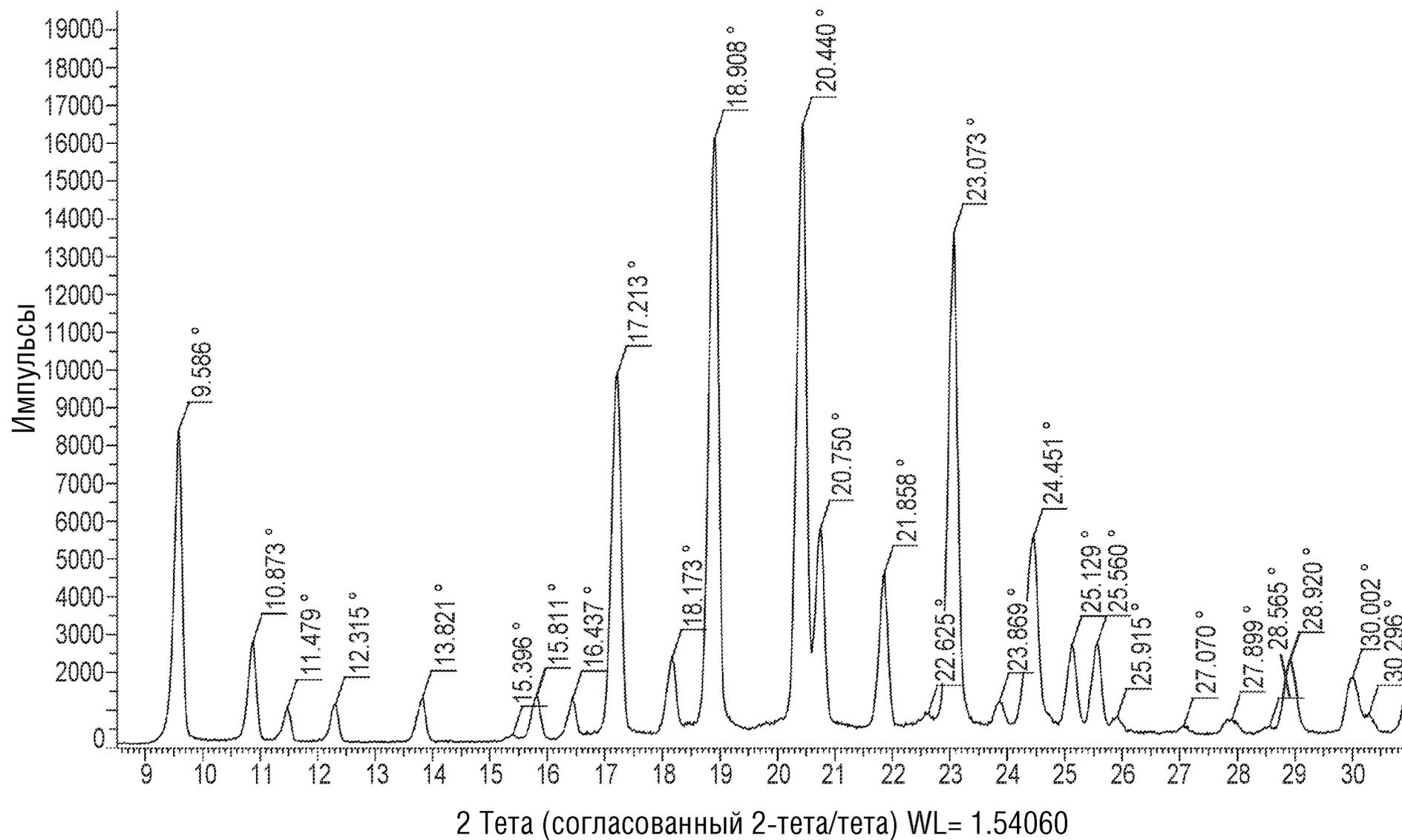
28. Способ лечения или профилактики сердечно-сосудистого заболевания или расстройства, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту твердой формы по любому из пп. 1-26 или фармацевтической композиции по п. 27.

29. Способ по п. 28, где сердечно-сосудистое заболевание или расстройство представляет собой системную гипертензию, легочную гипертензию, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, атеросклероз, инсульт, тромбоз, состояние после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики, заболевание периферических сосудов, связанное с сердечно-сосудистыми проблемами, заболевание почек, стенокардию (включая стабильную, U1 стабильную и вариантную (Принцметала) стенокардию), заболевание аорты, синдром Марфана, заболевание сердечной мышцы, врожденный порок сердца, тромбоз глубоких вен, сердечную недостаточность, заболевание перикарда, заболевание сердечного клапана или ревматическую болезнь сердца.

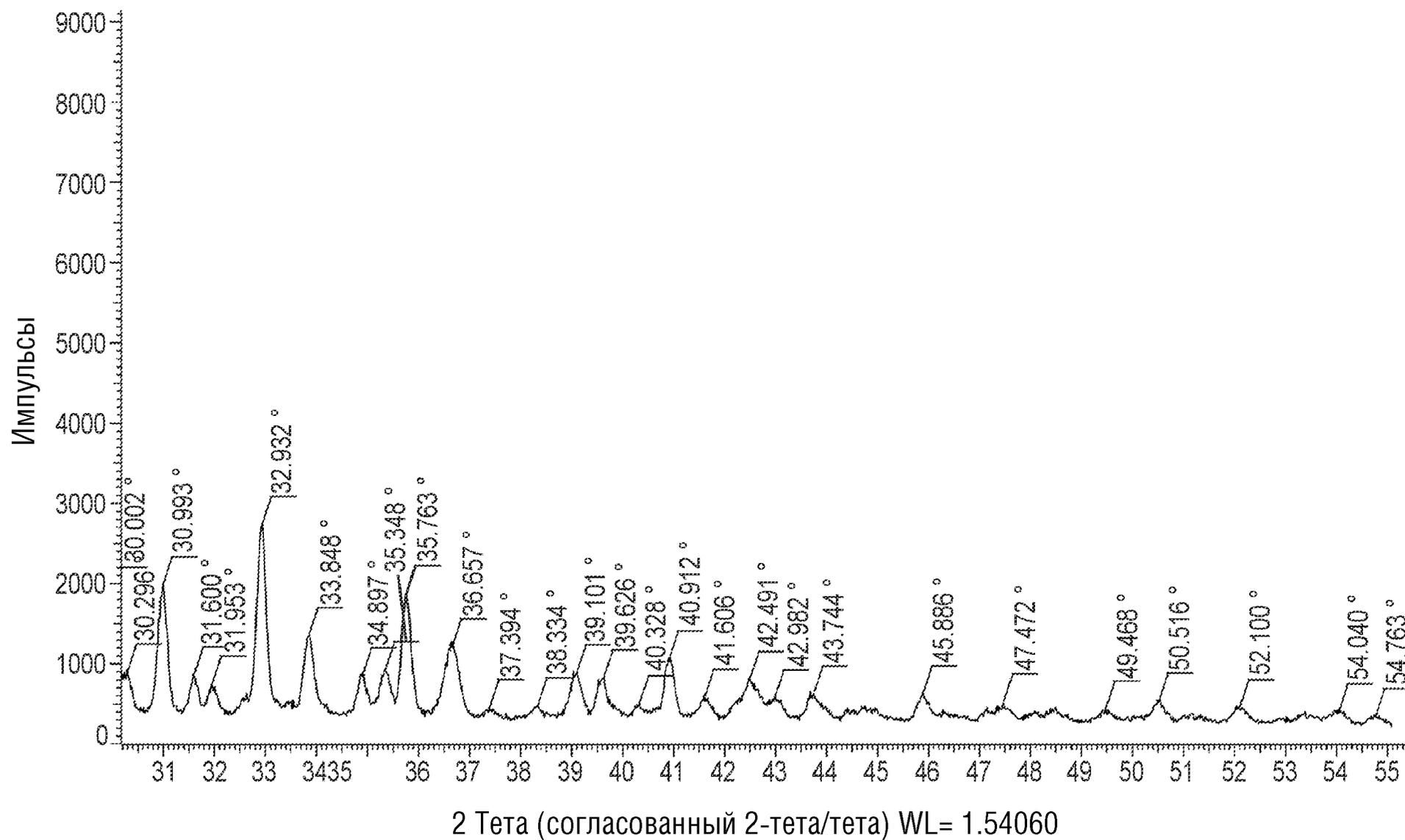
ФИГ.1А



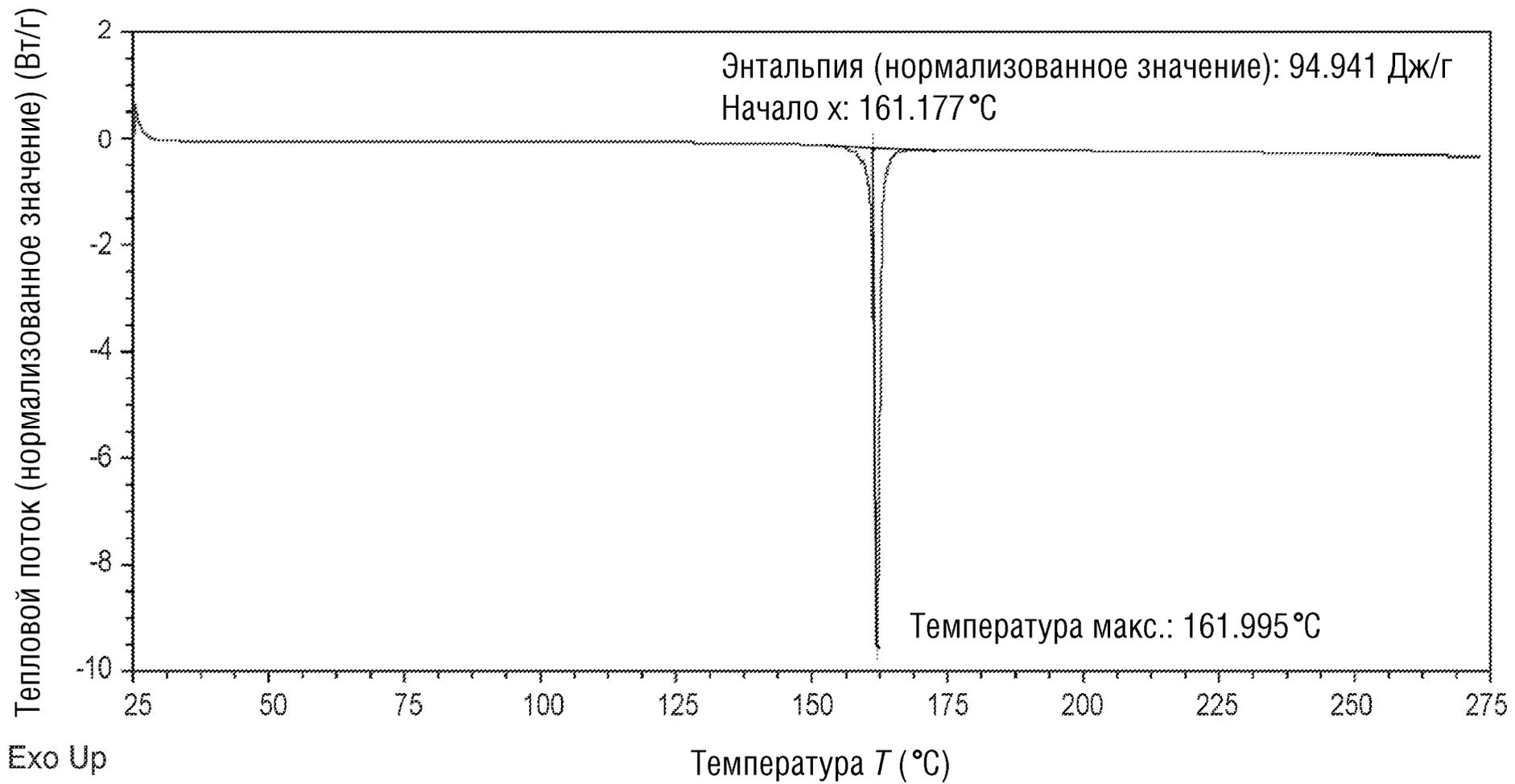
ФИГ.1В



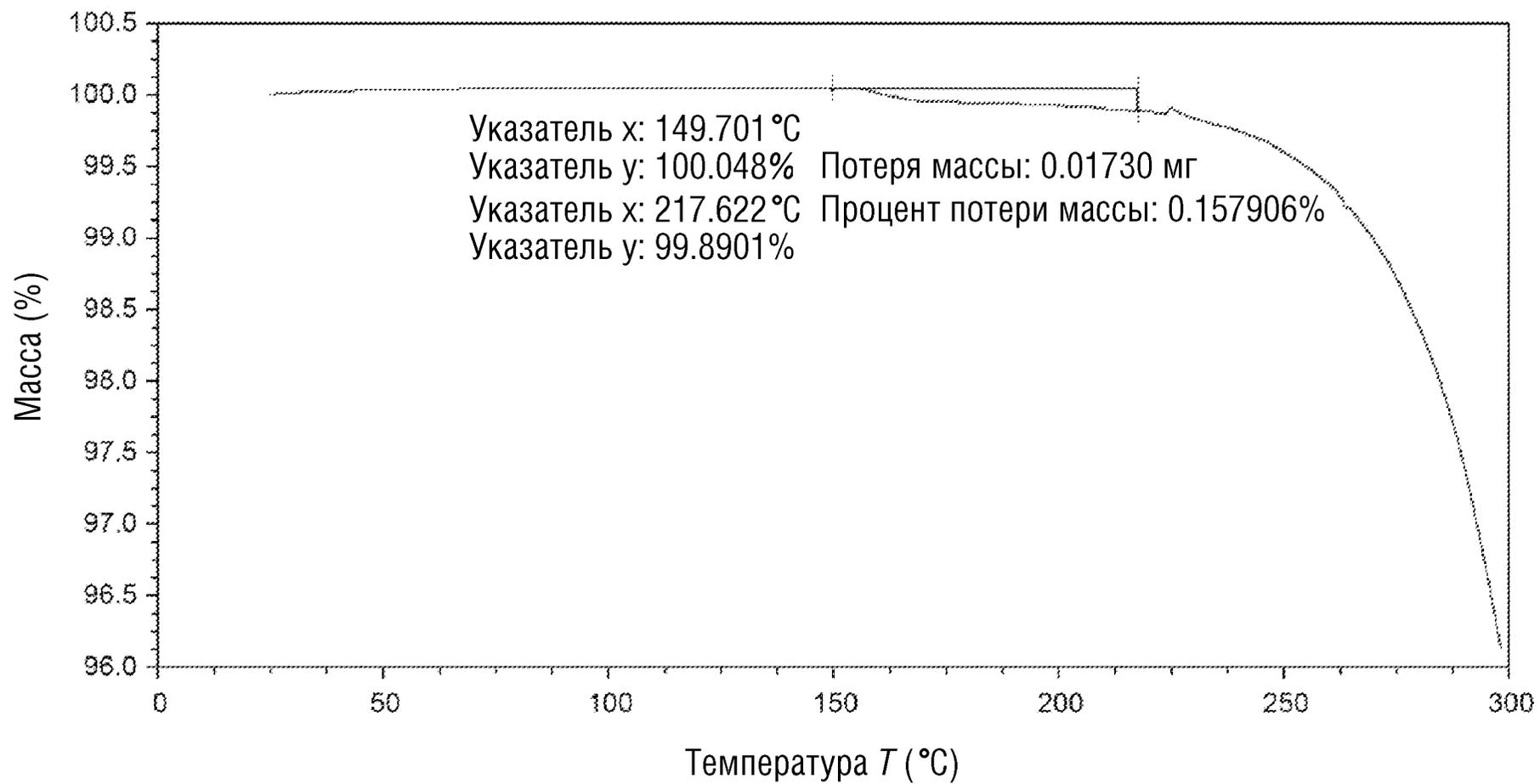
ФИГ.1С



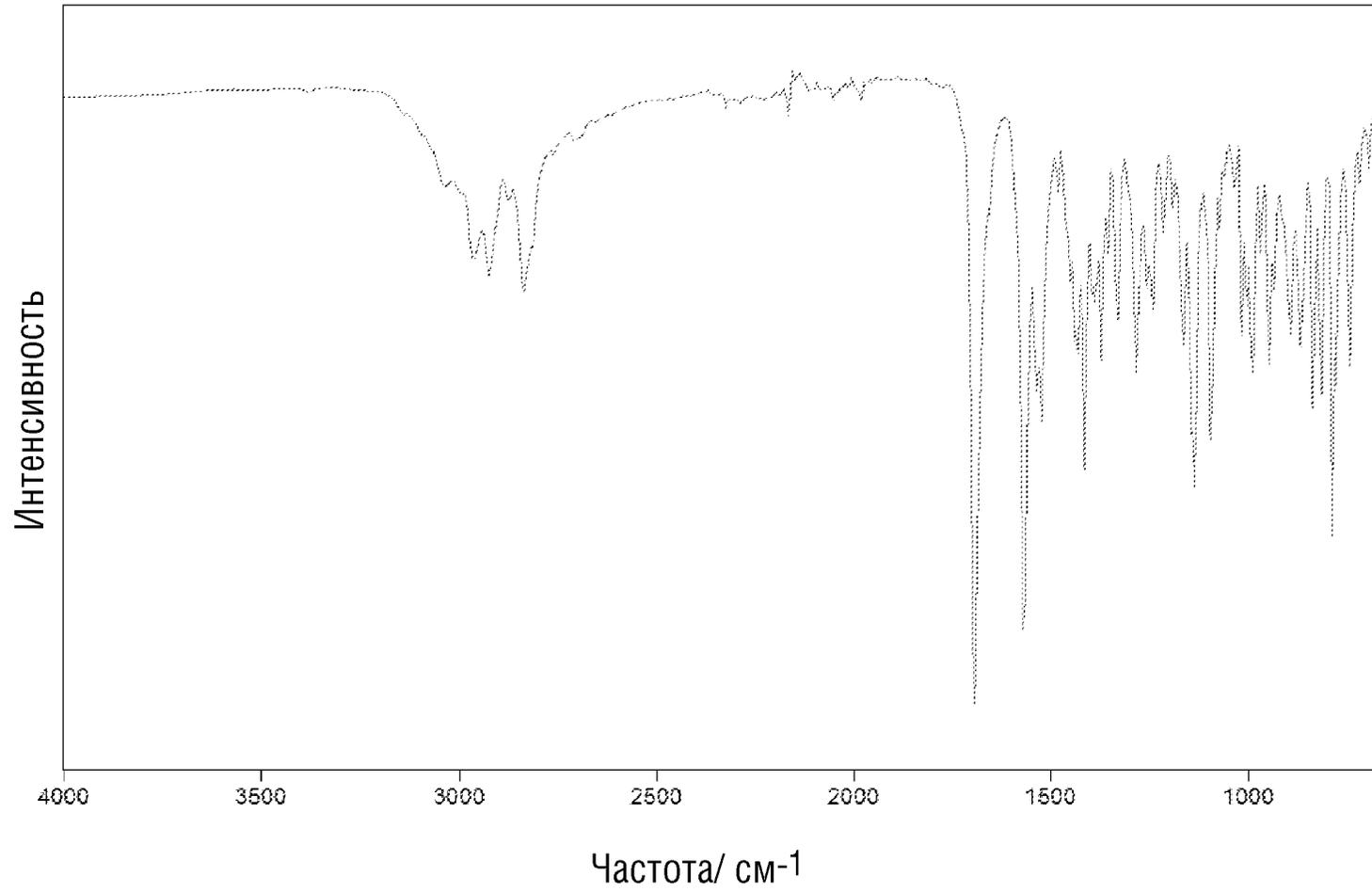
ФИГ.2



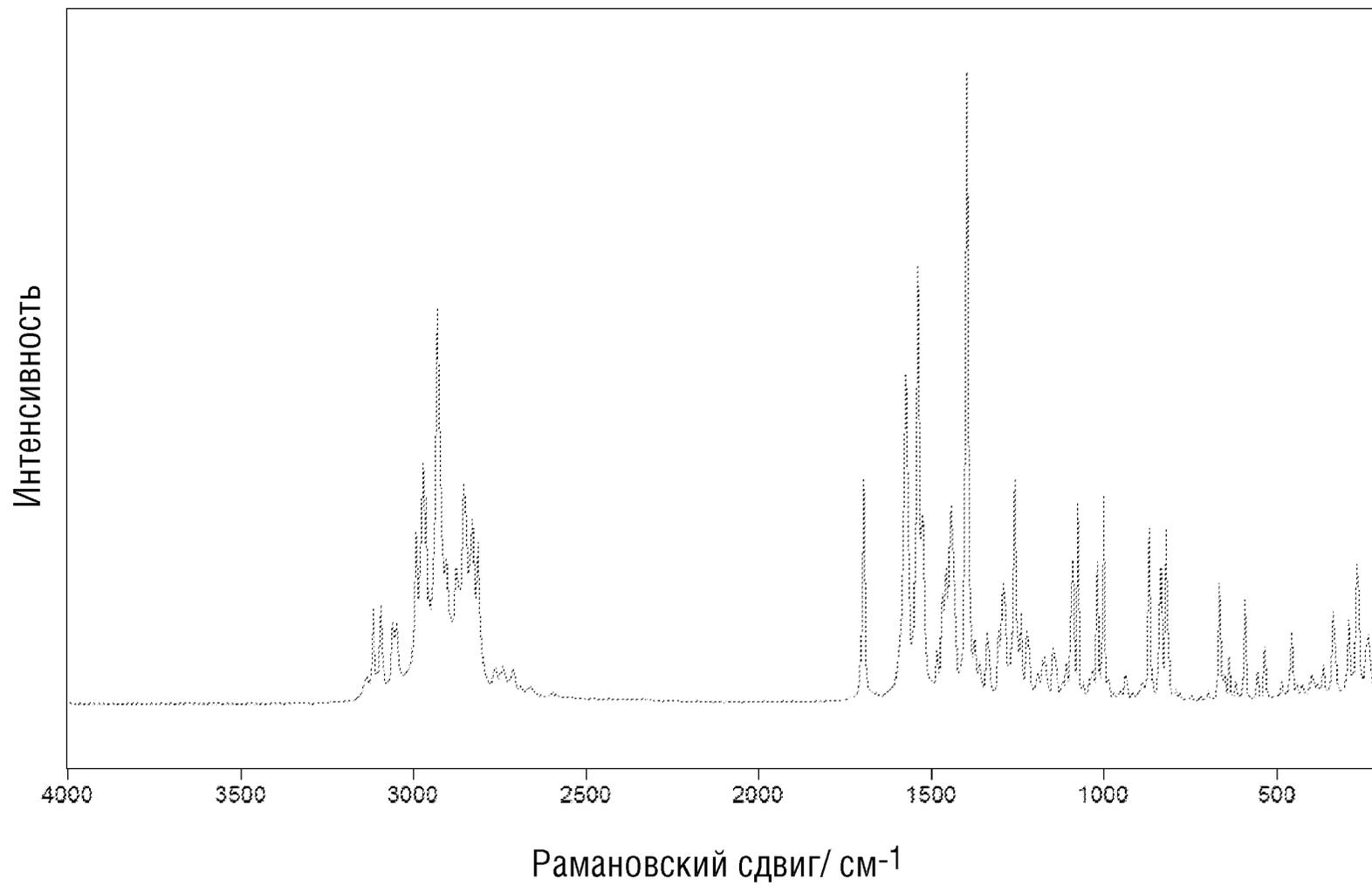
ФИГ.3



ФИГ.4

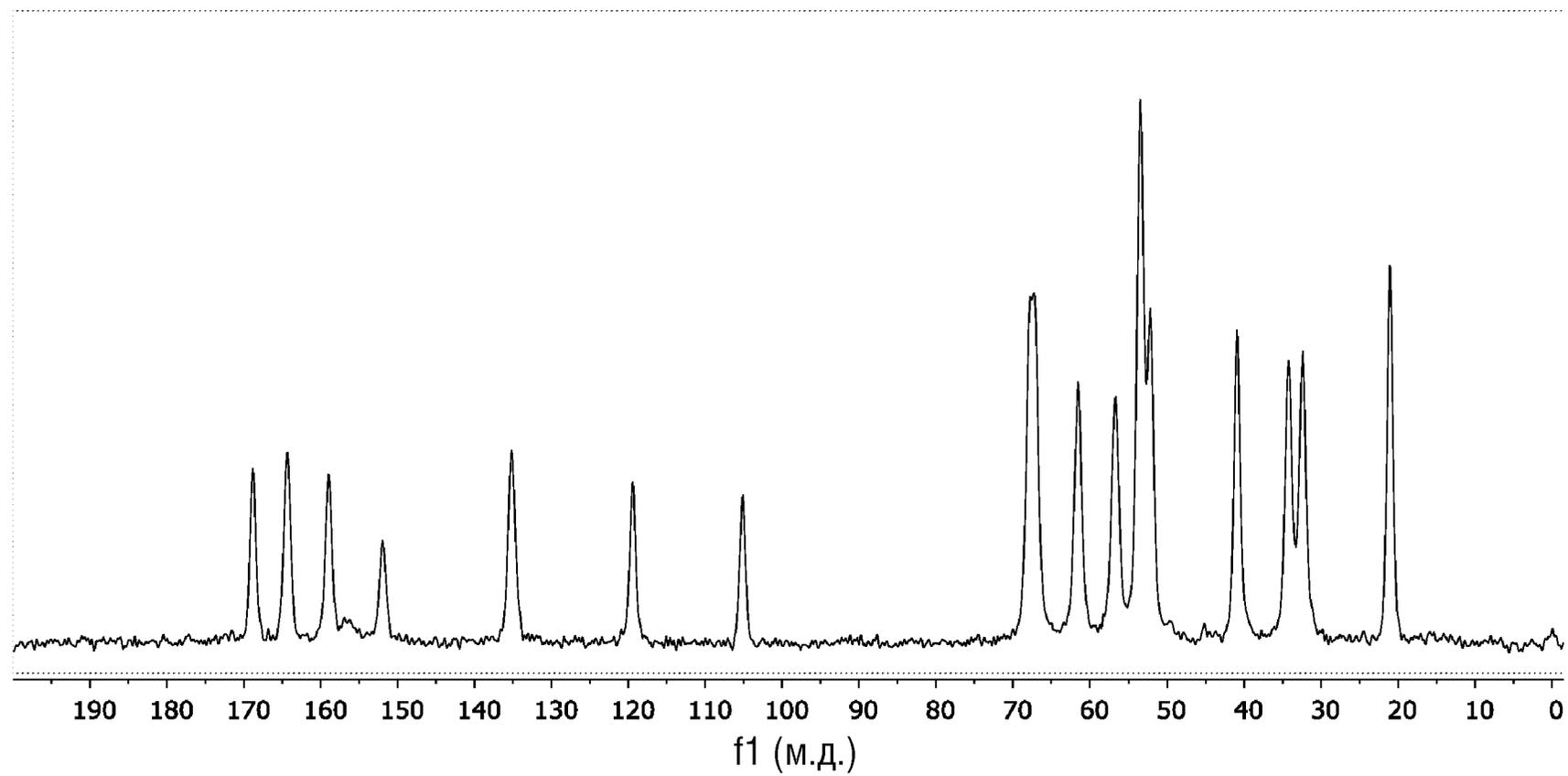


ФИГ.5

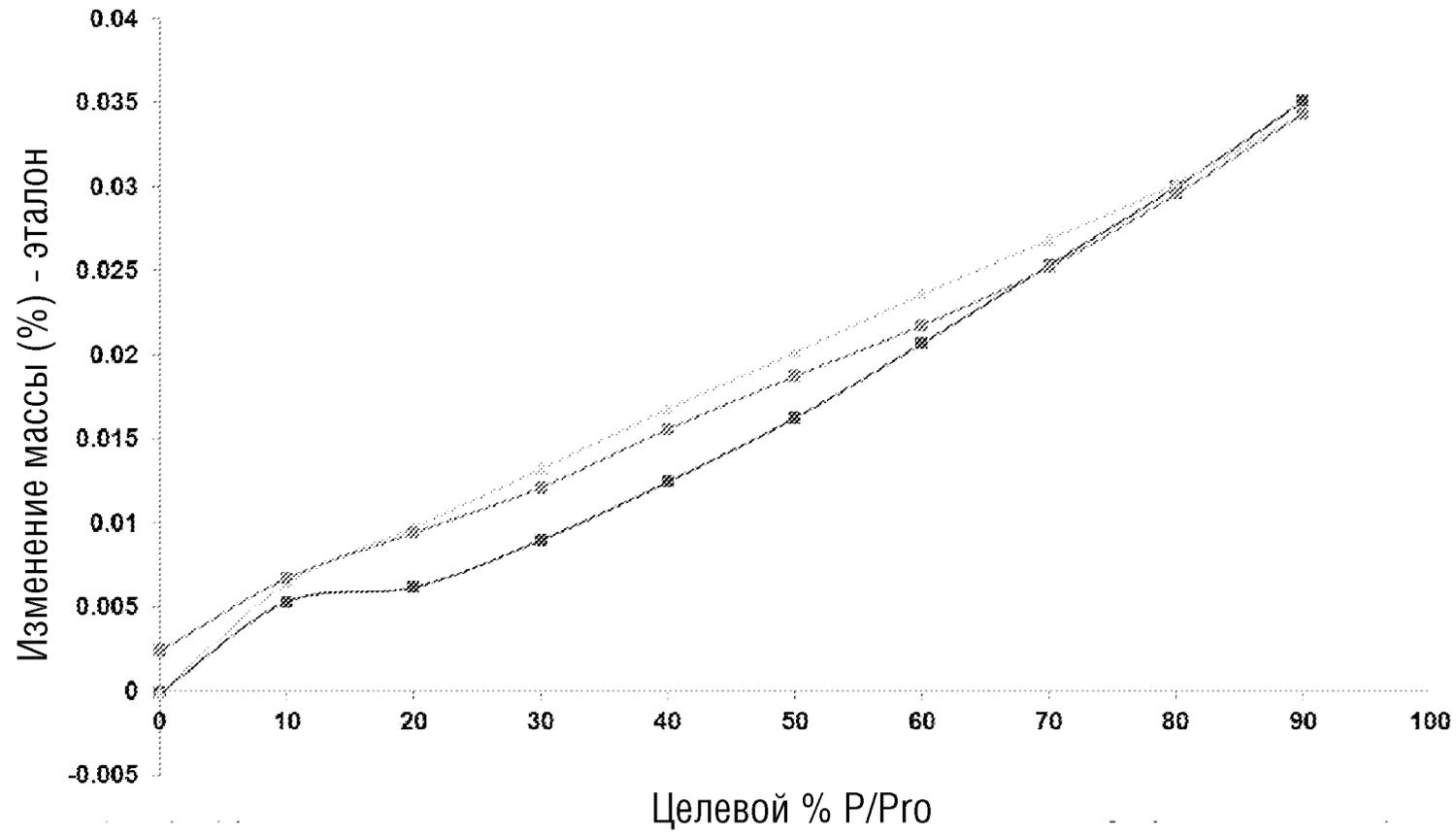


7/30

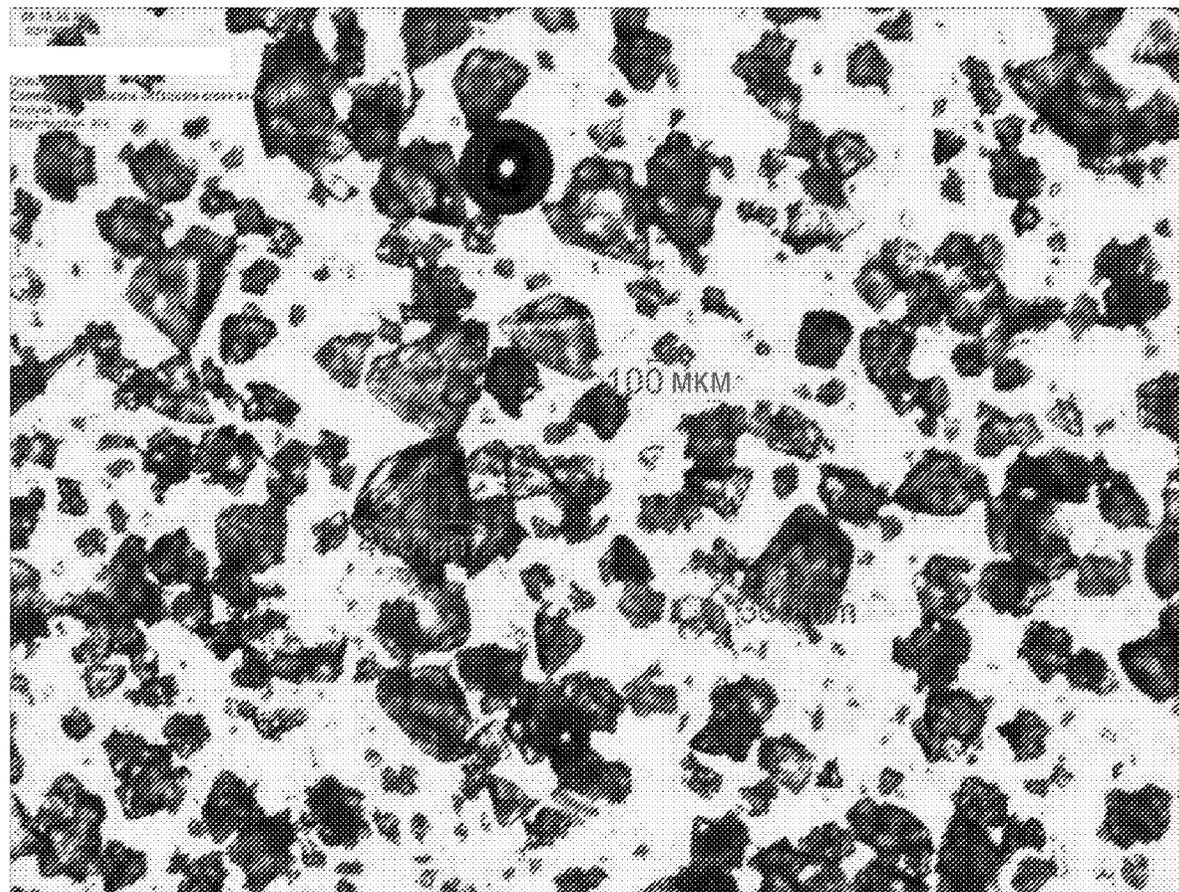
ФИГ.6



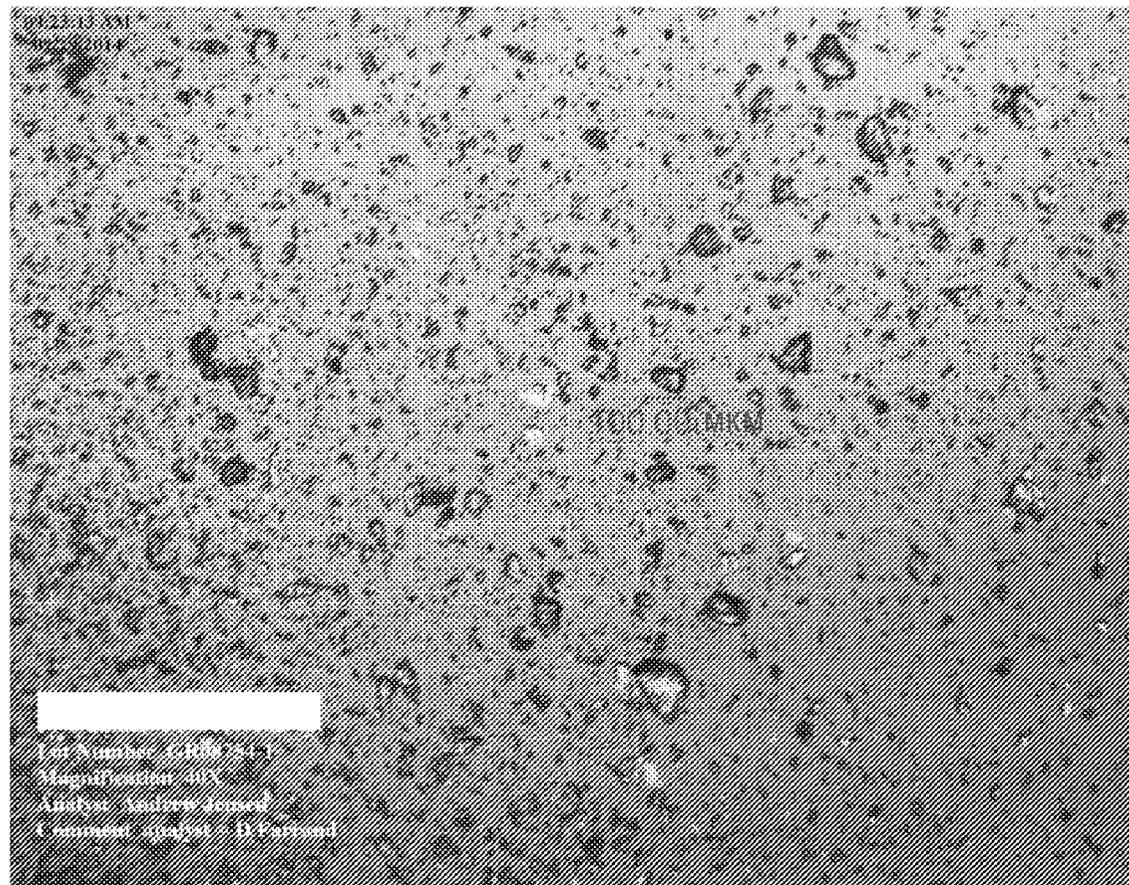
ФИГ.7



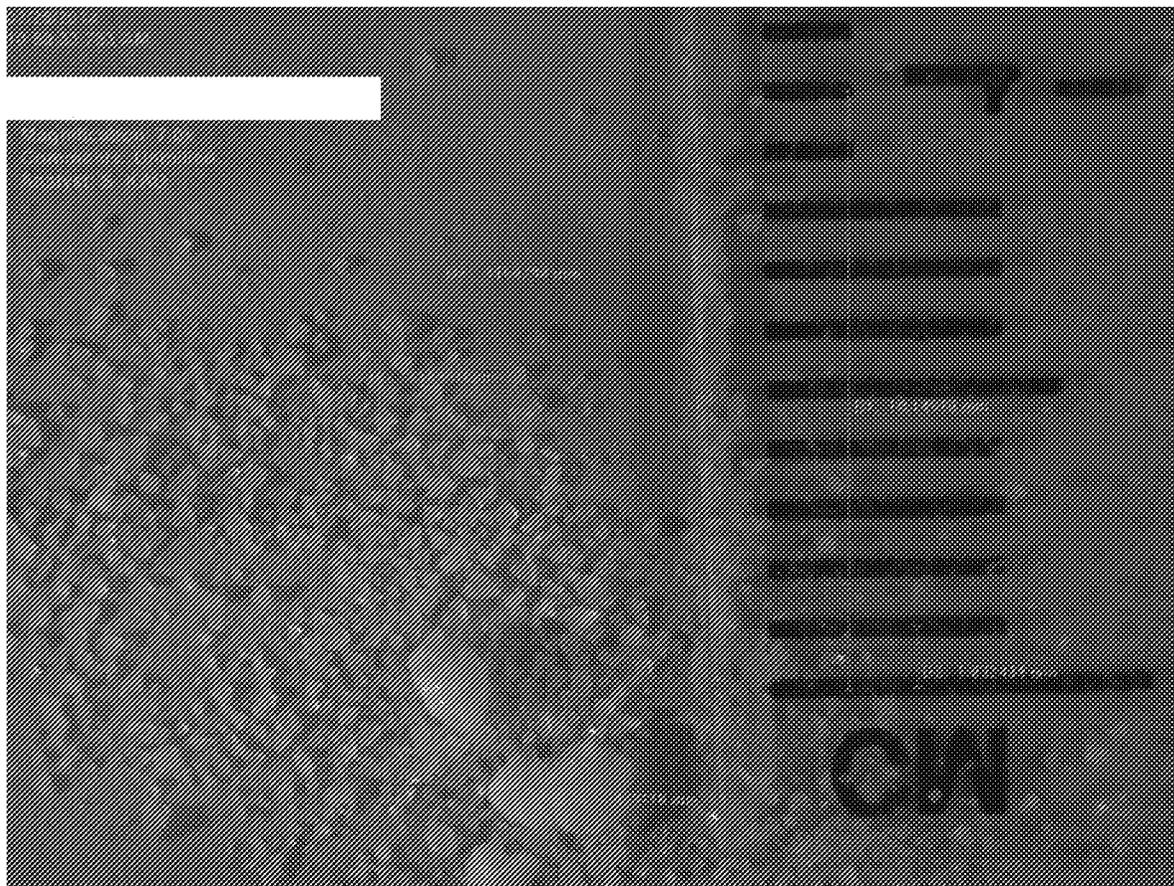
ФИГ.8



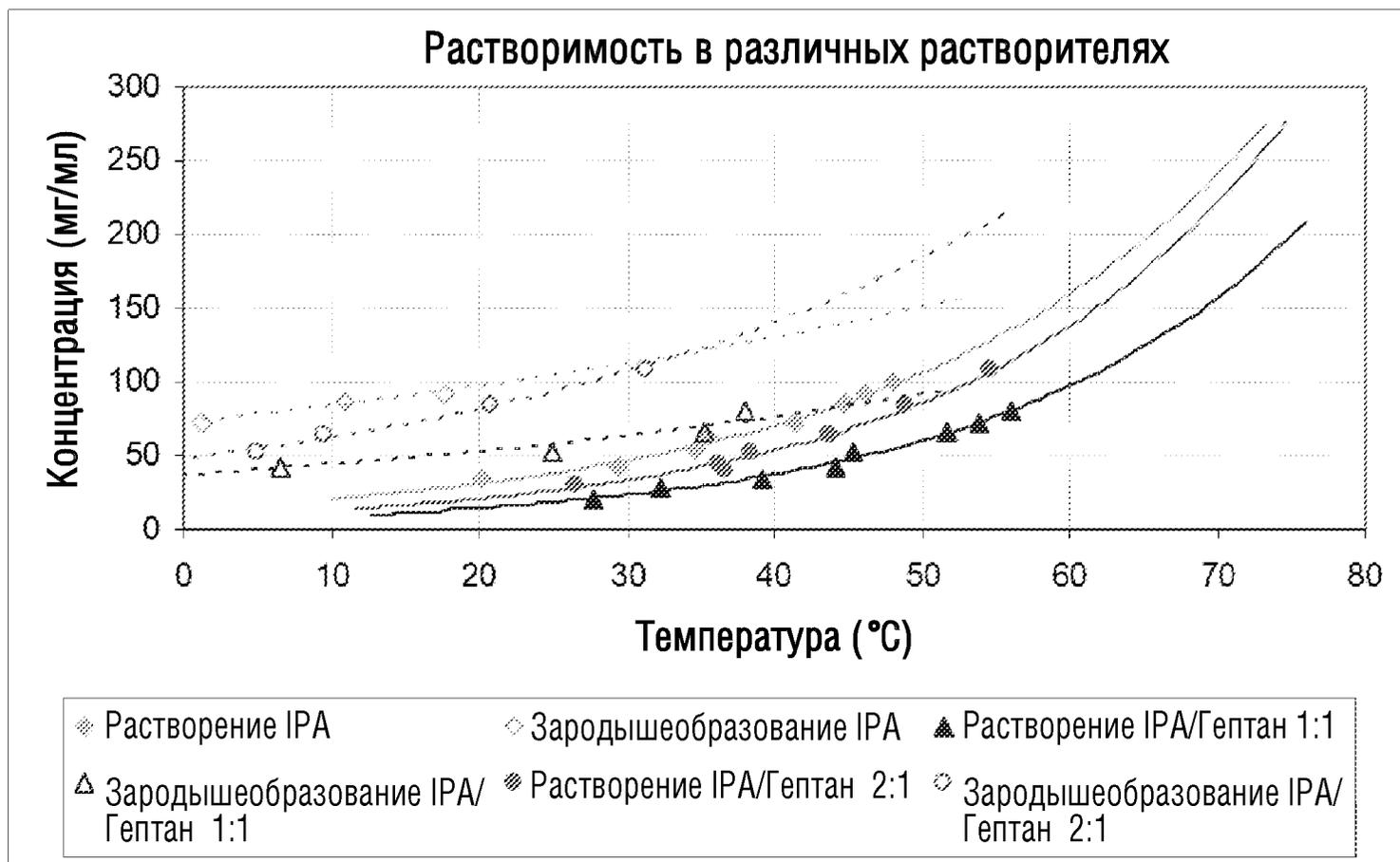
ФИГ.9



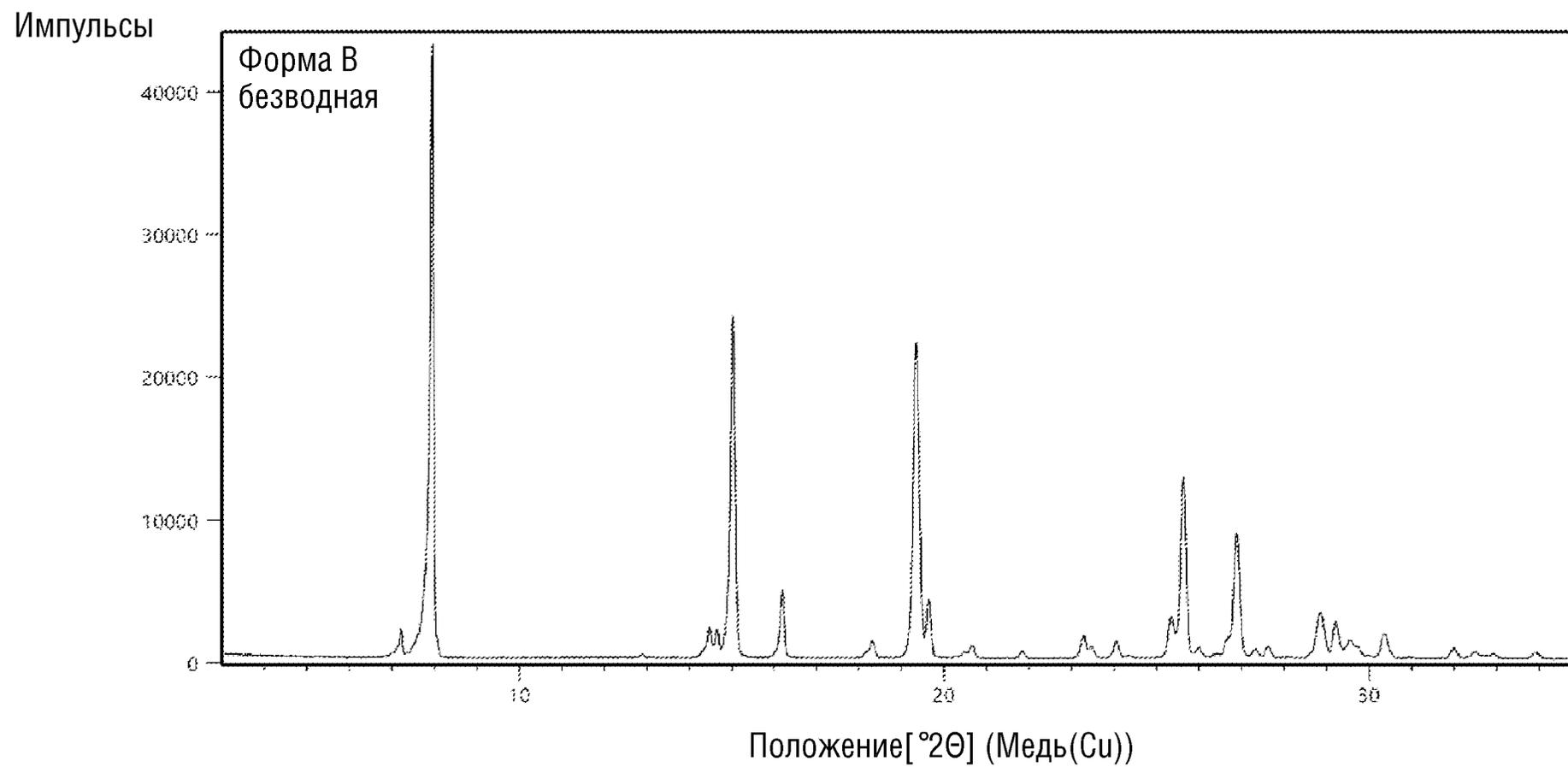
ФИГ.10



ФИГ.11

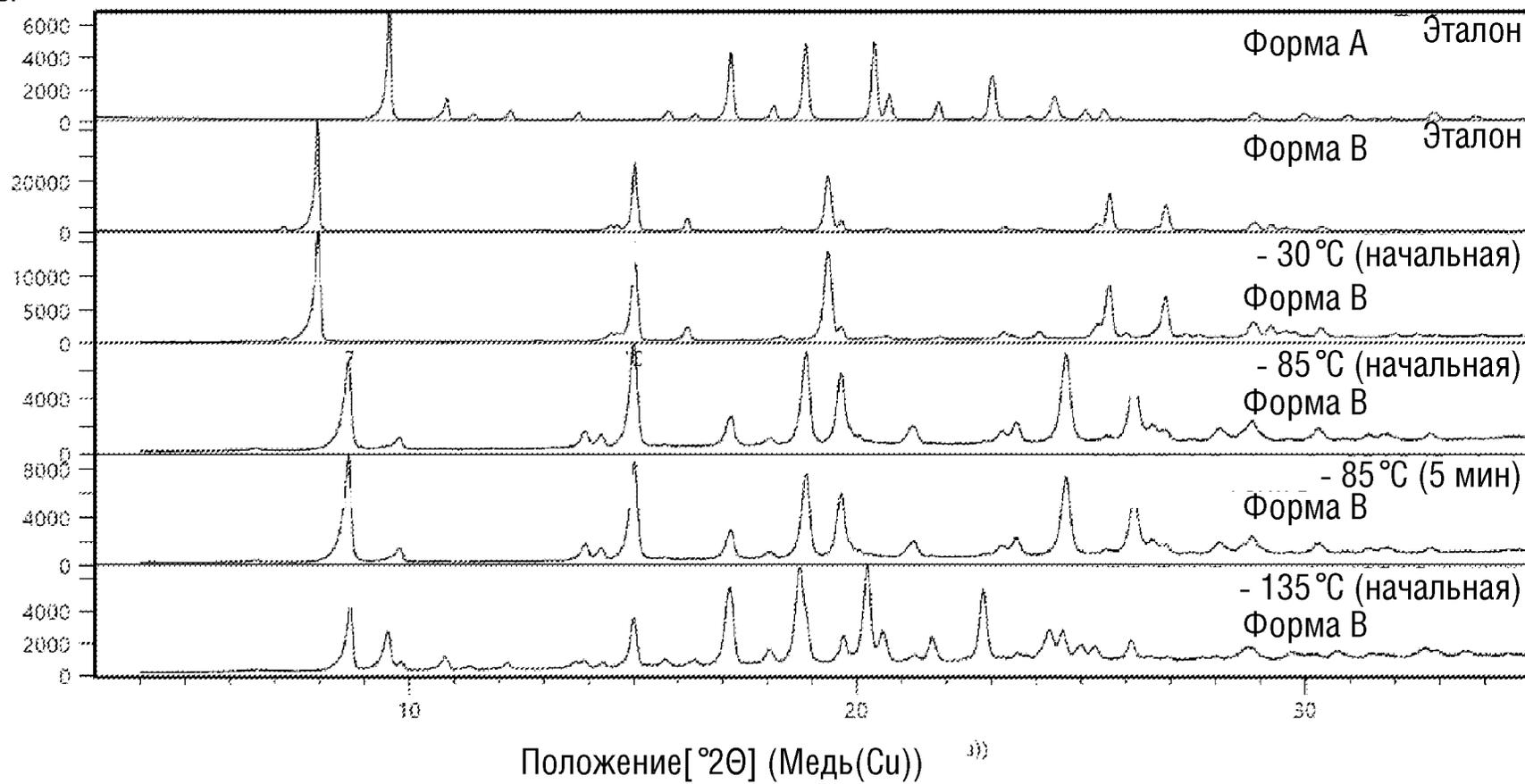


ФИГ.12



ФИГ.13

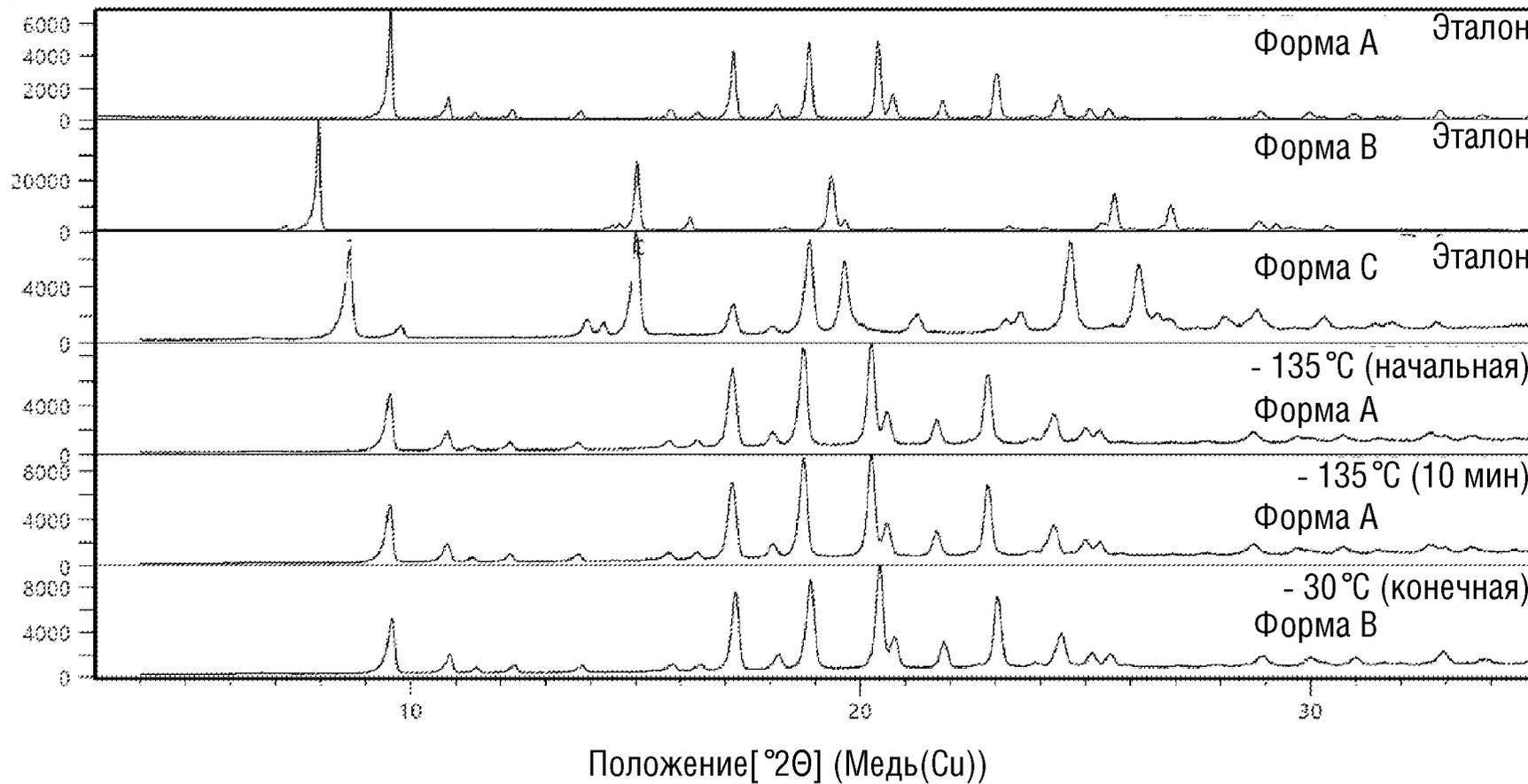
Импульсы



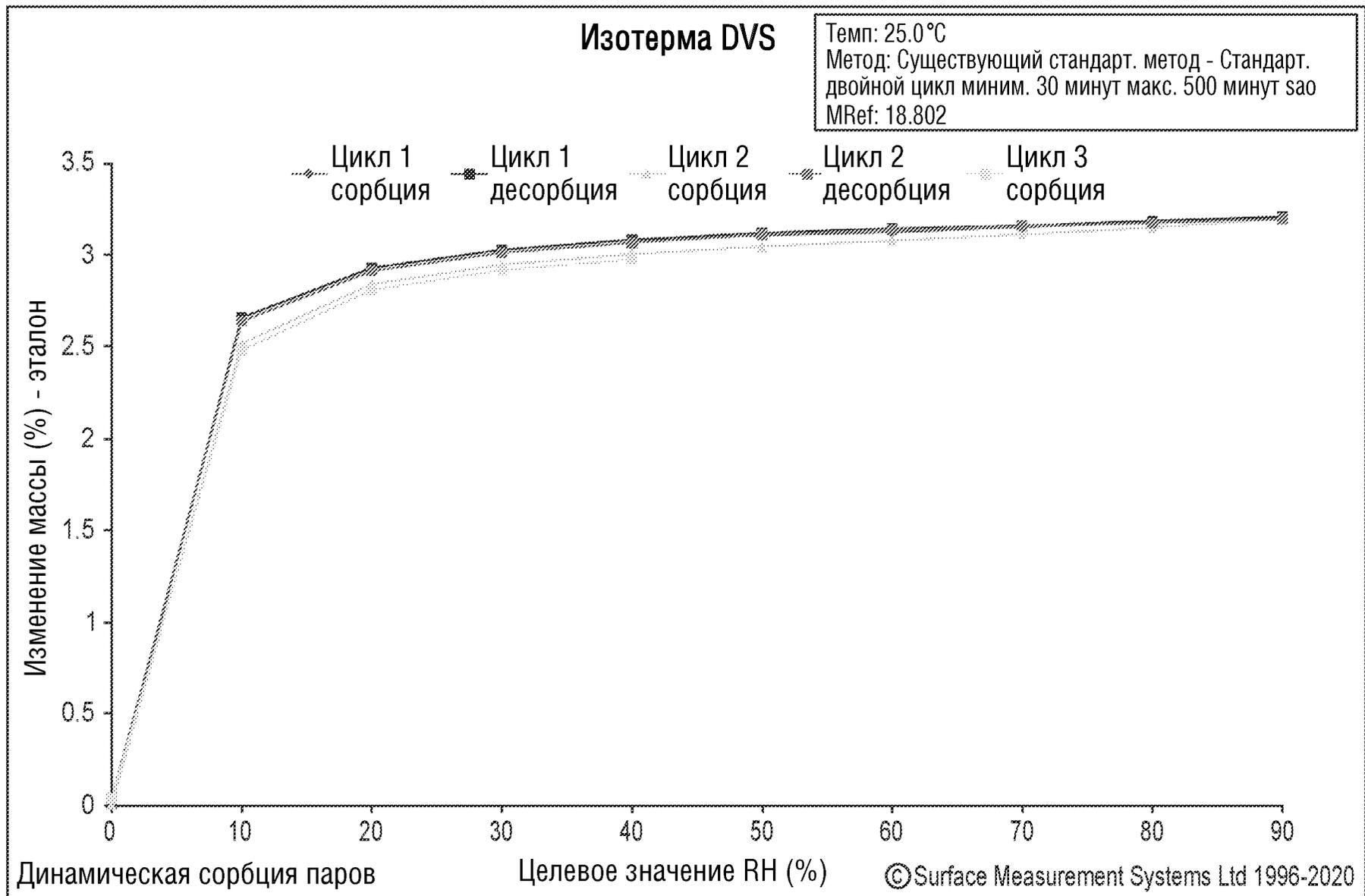
15/30

ФИГ.14

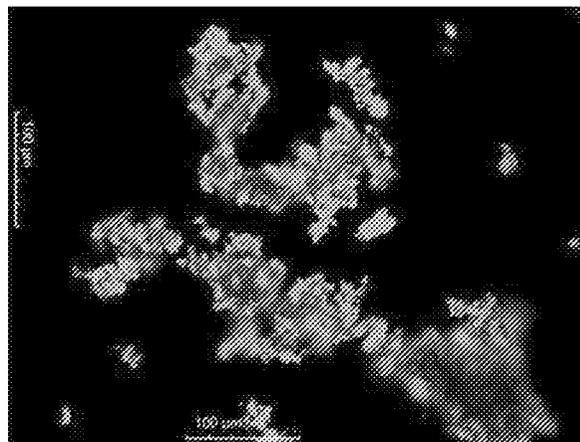
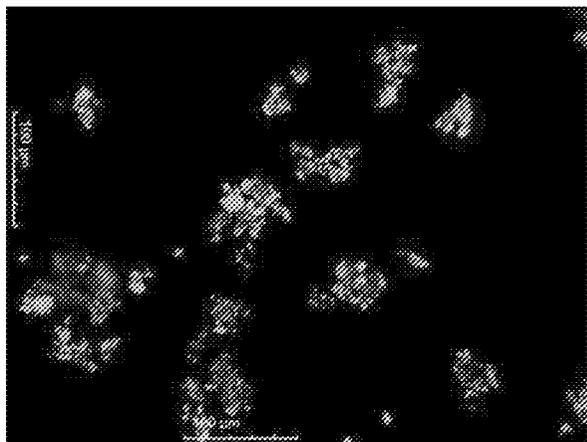
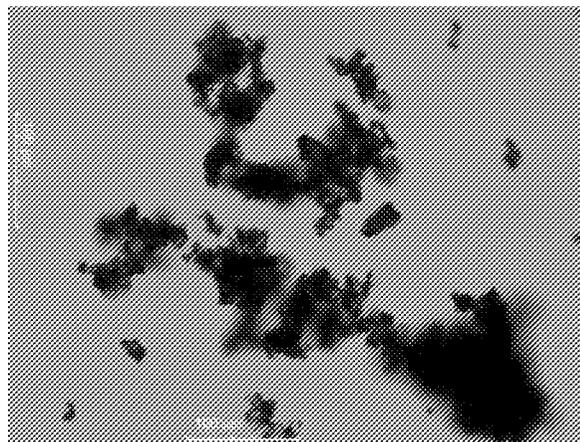
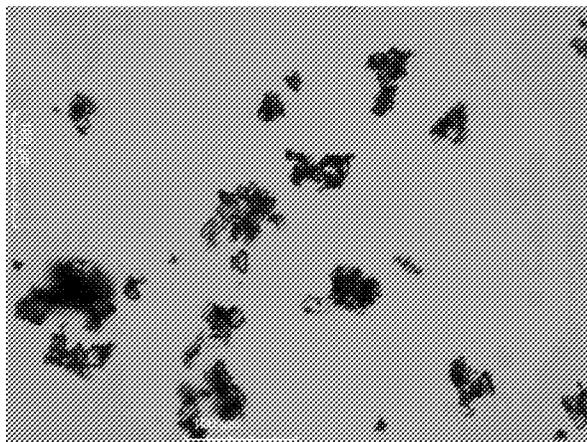
Импульсы



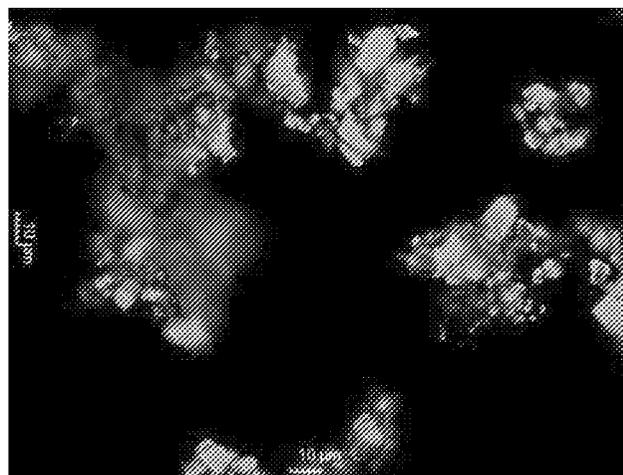
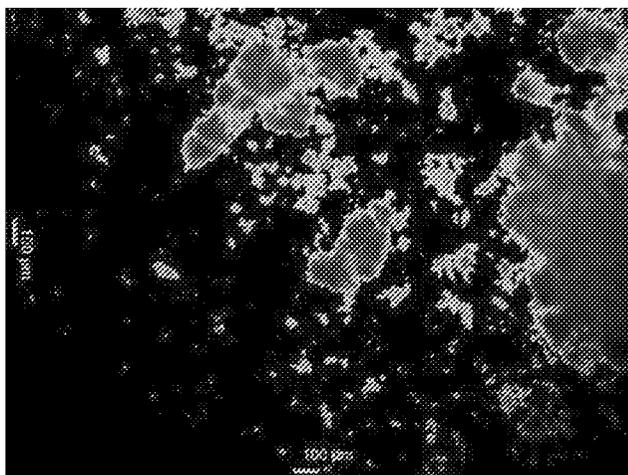
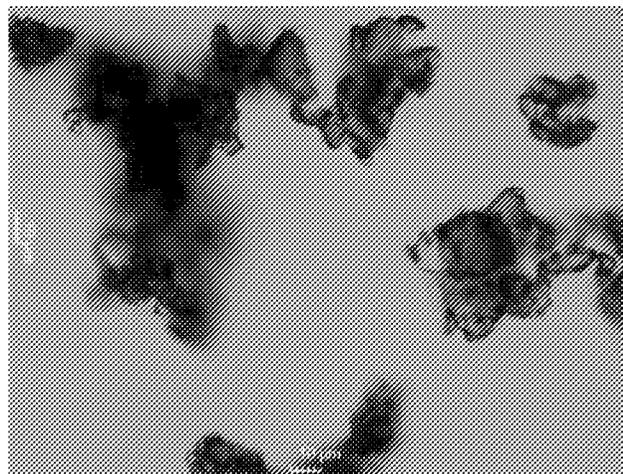
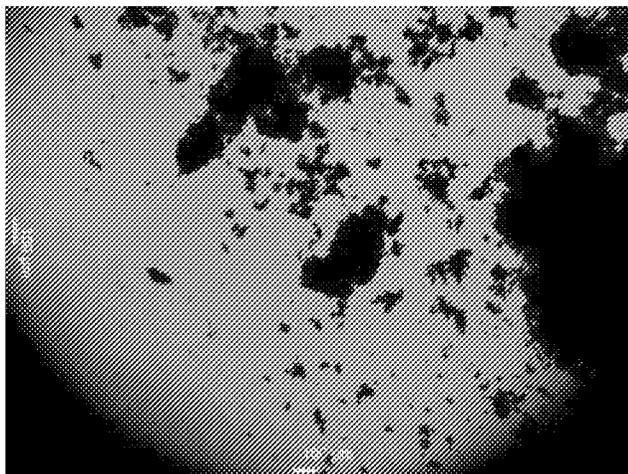
ФИГ.15



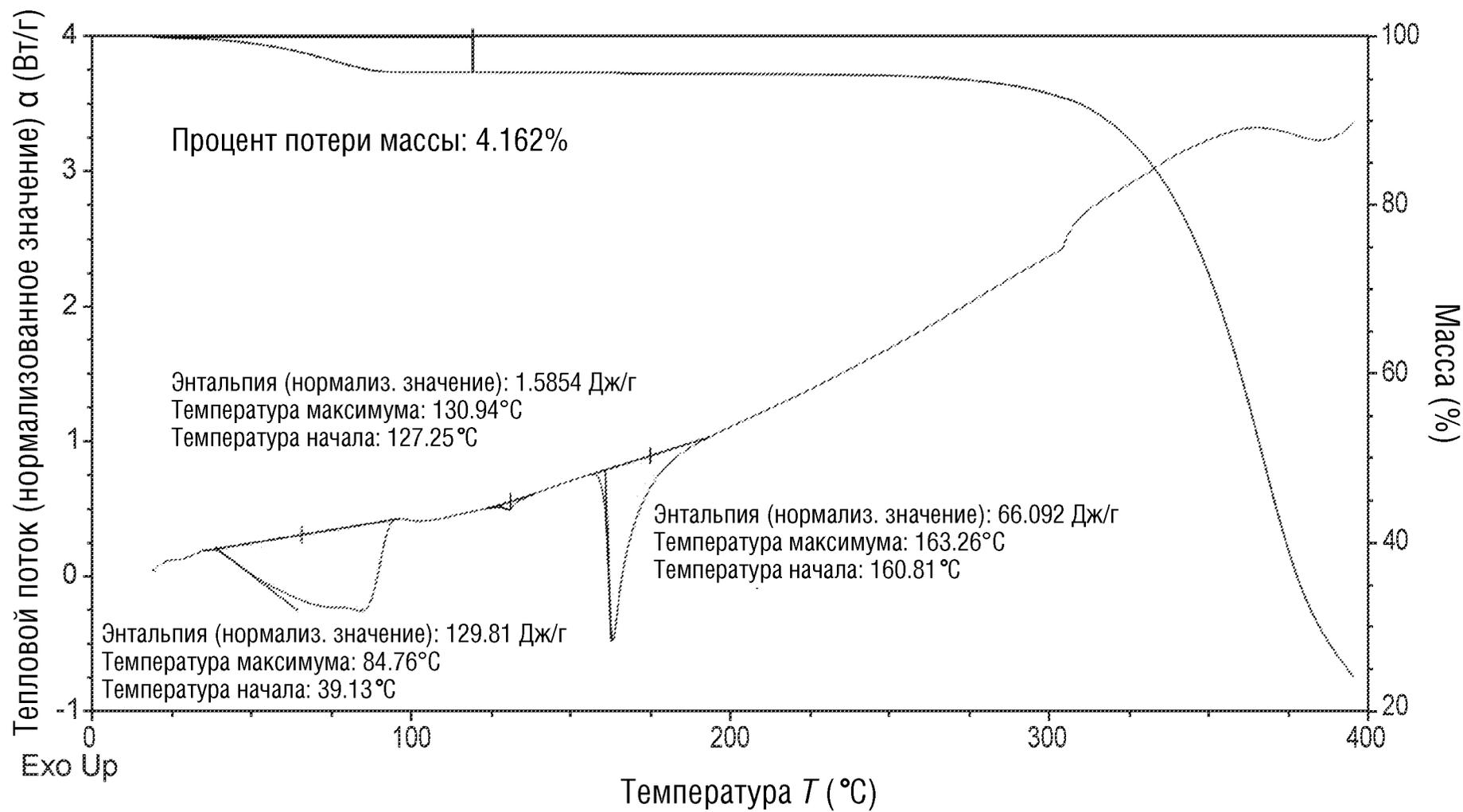
ФИГ.16



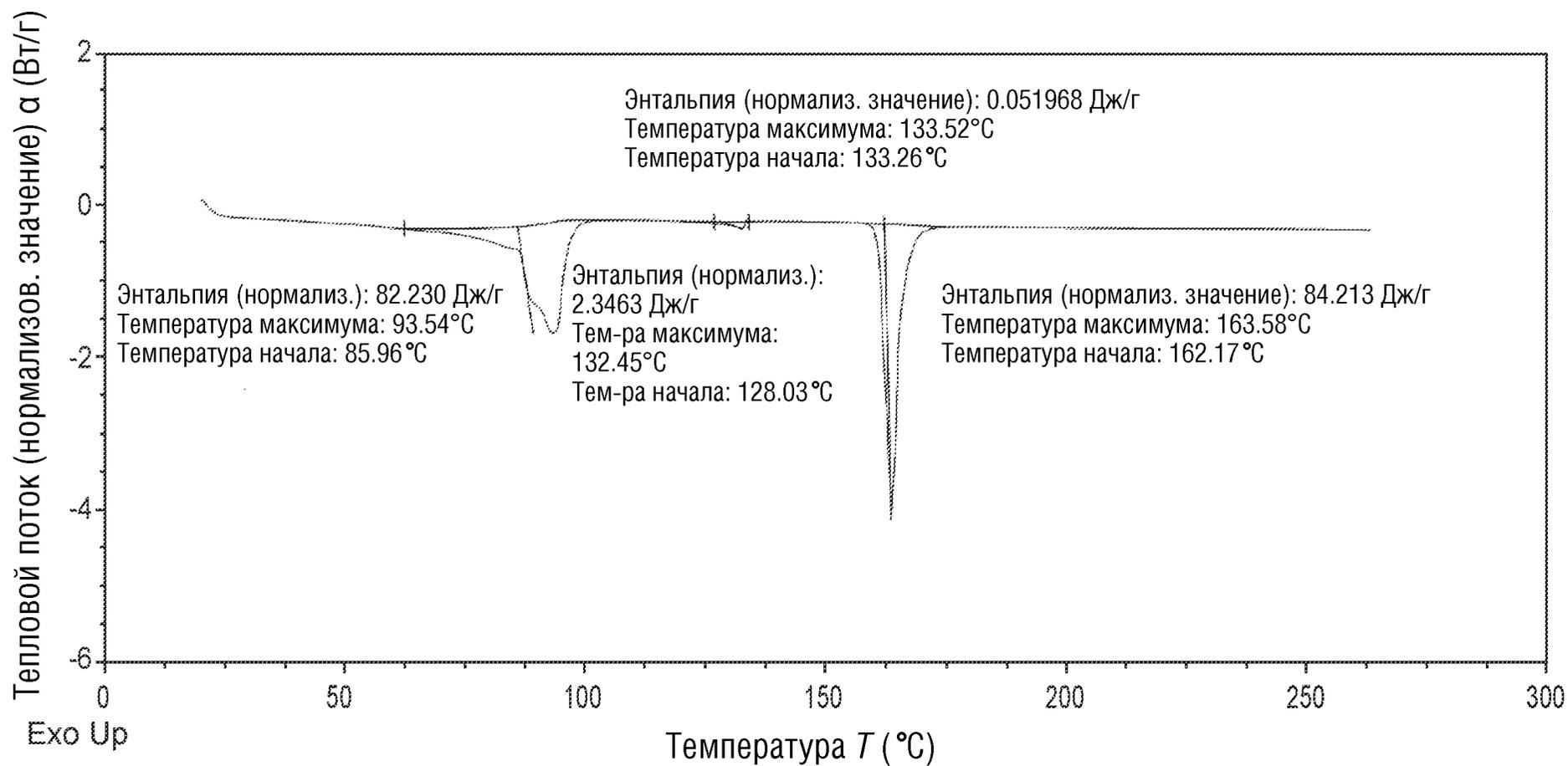
ФИГ.17



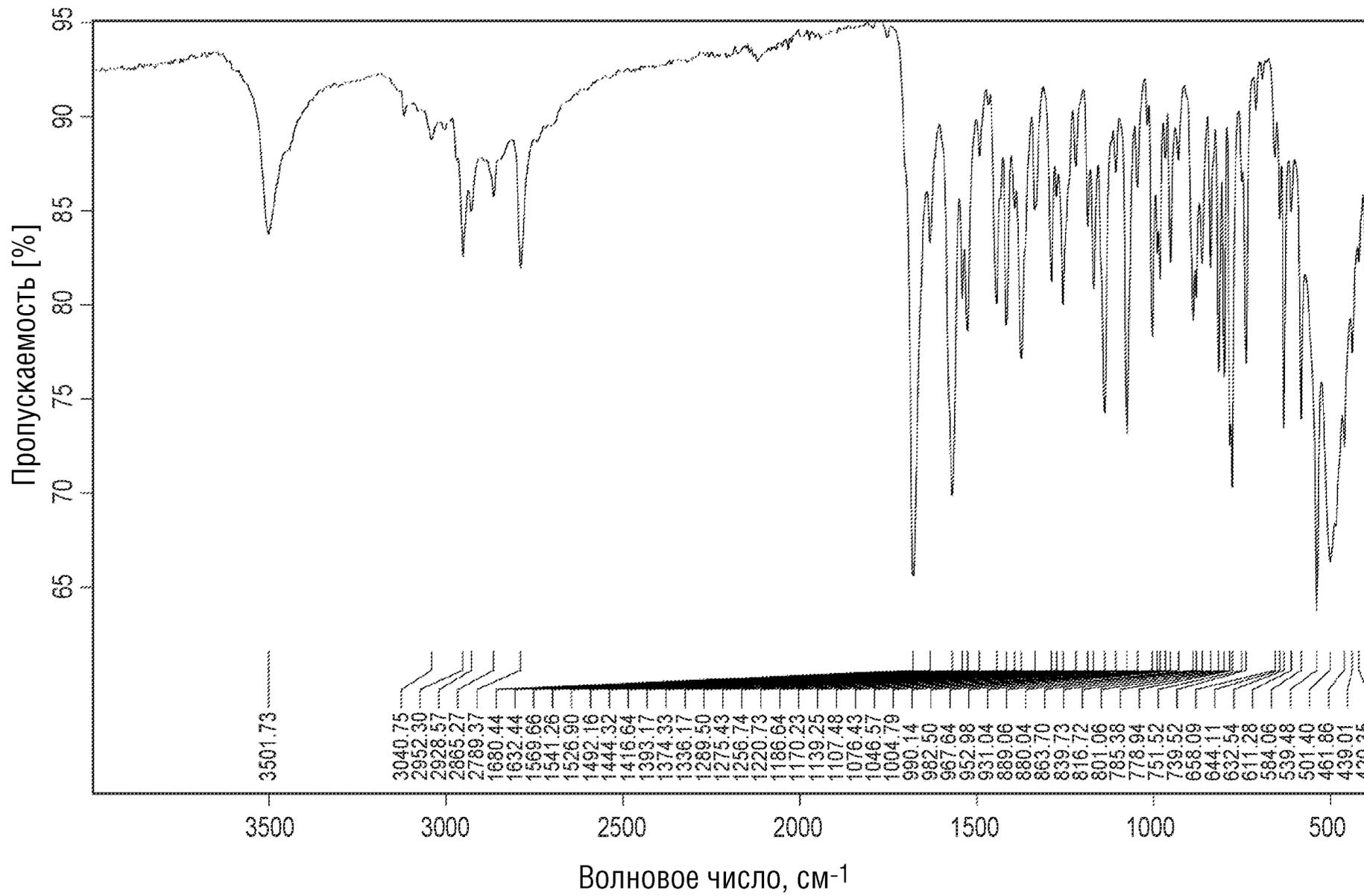
ФИГ.18



ФИГ.19



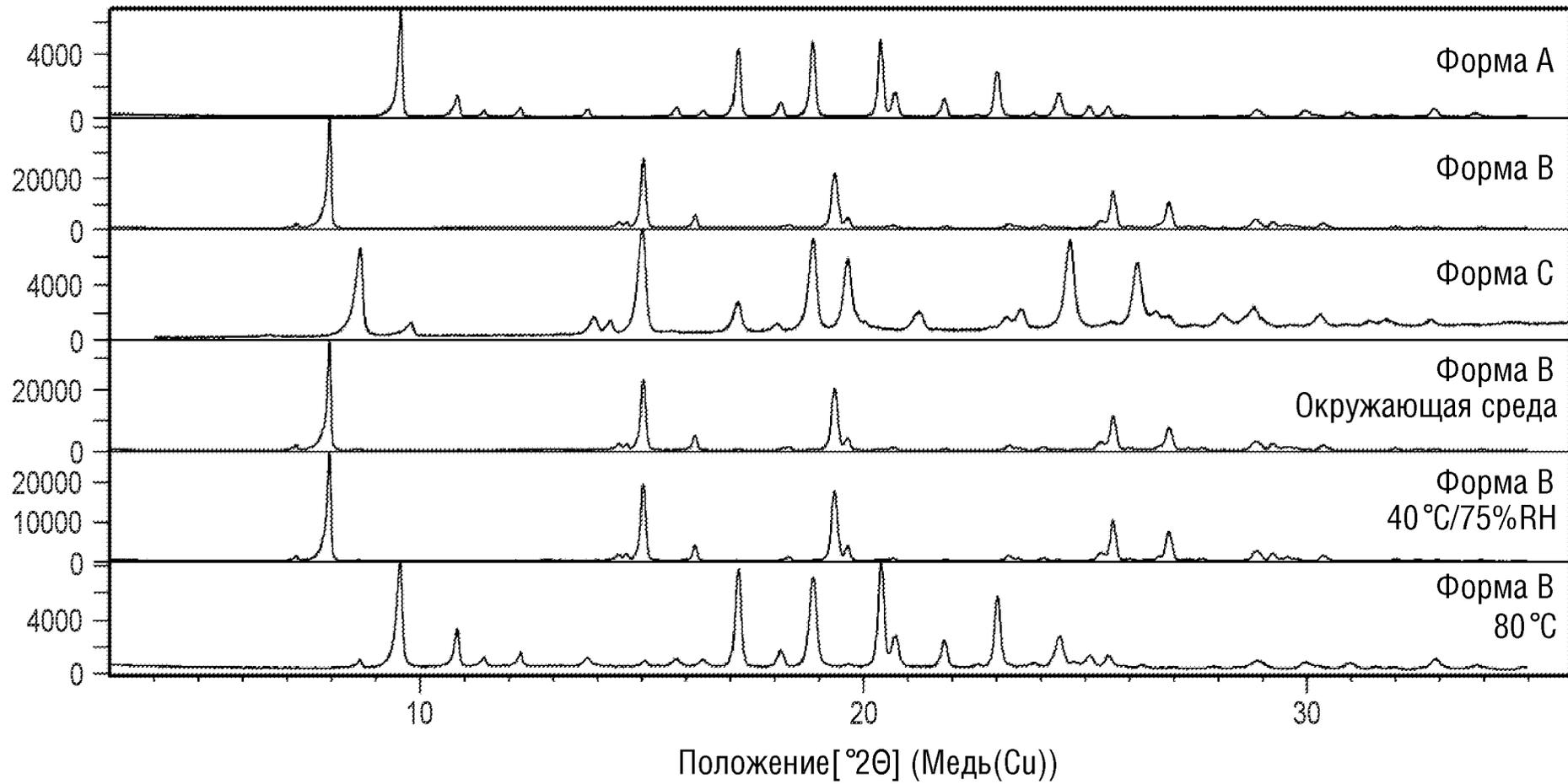
ФИГ.20



22/30

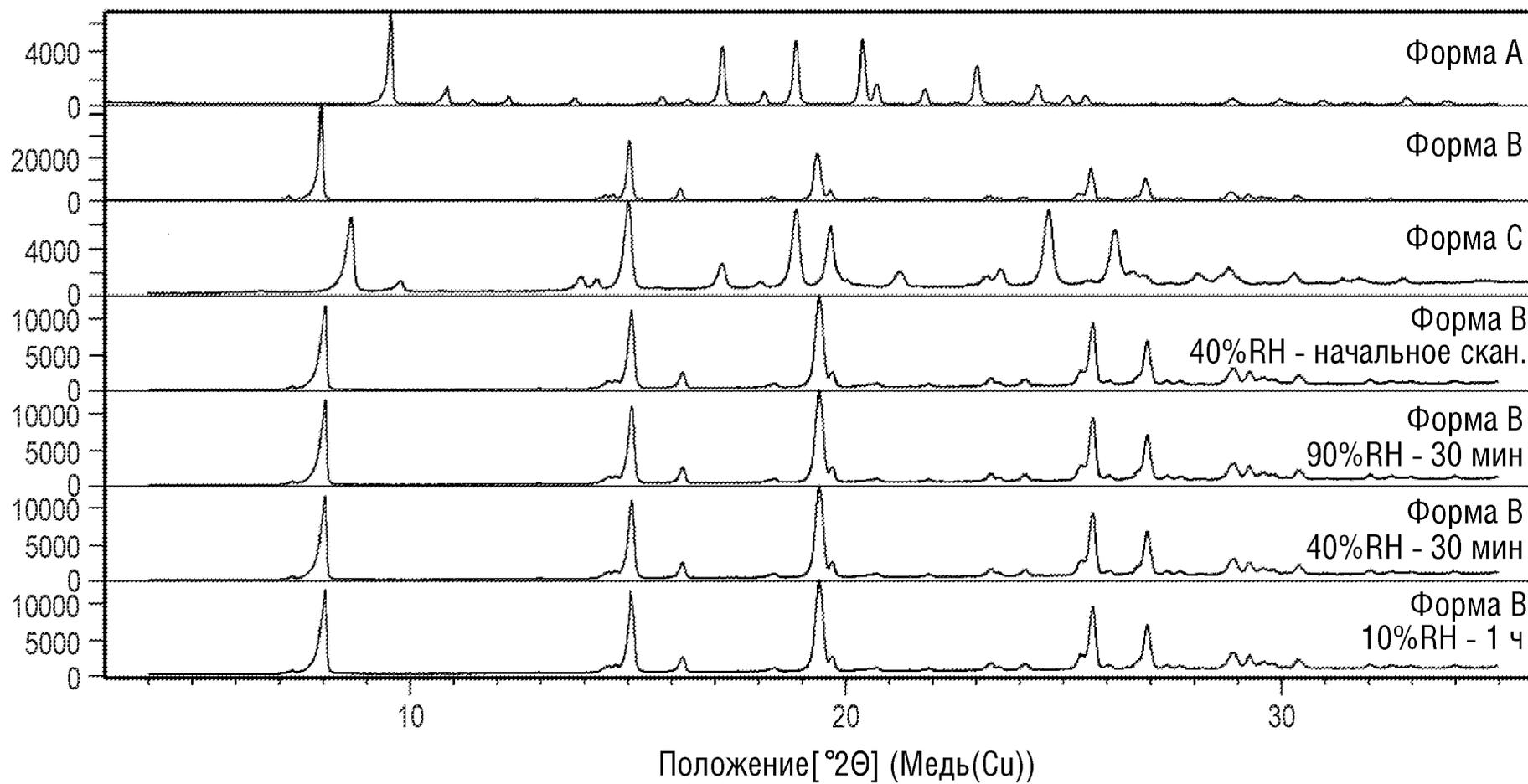
ФИГ.21

Импульсы



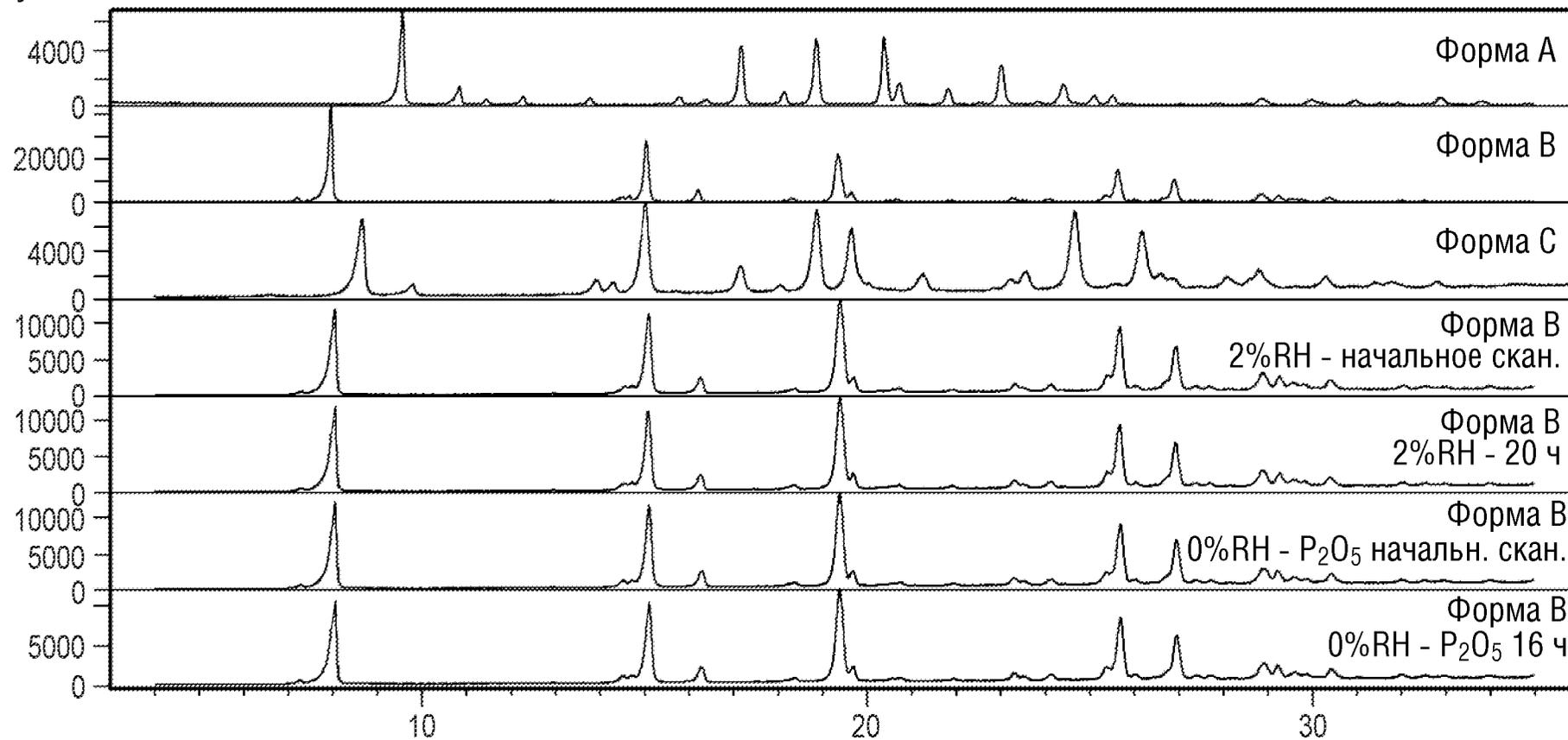
ФИГ.22

Импульсы



ФИГ.23

Импульсы

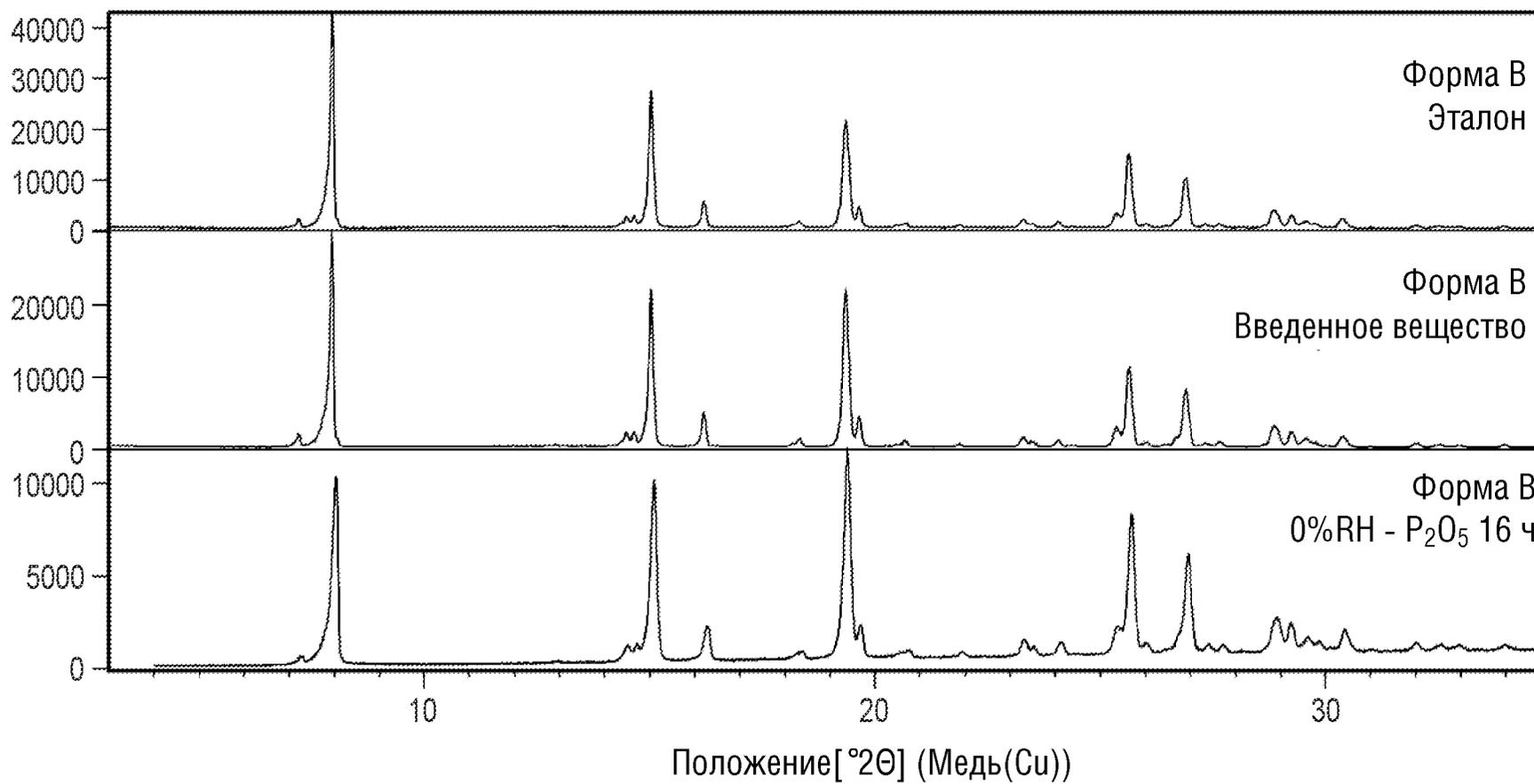


25/30

Положение [$^{\circ}2\theta$] (Медь(Cu))

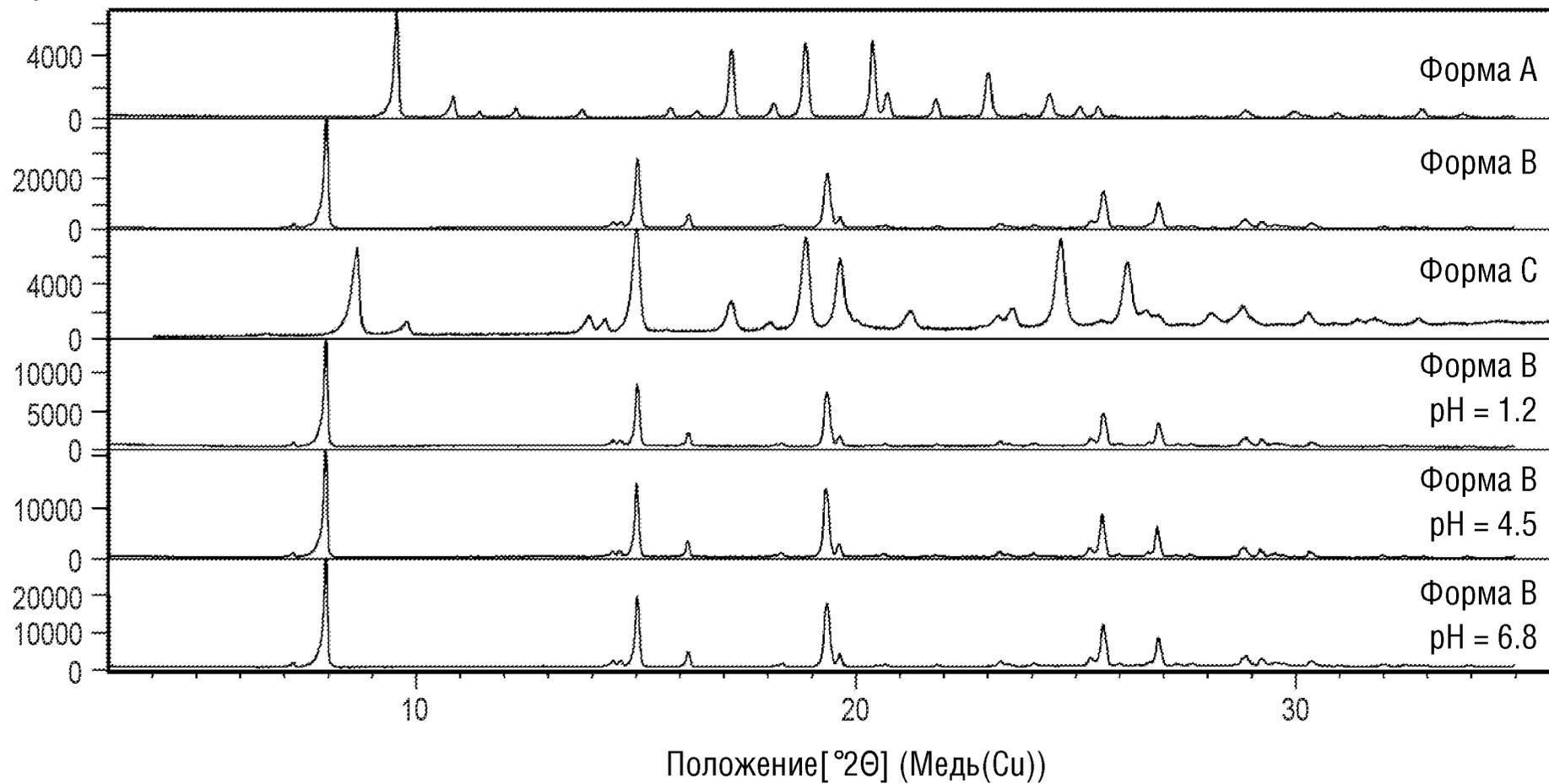
ФИГ.24

Импульсы



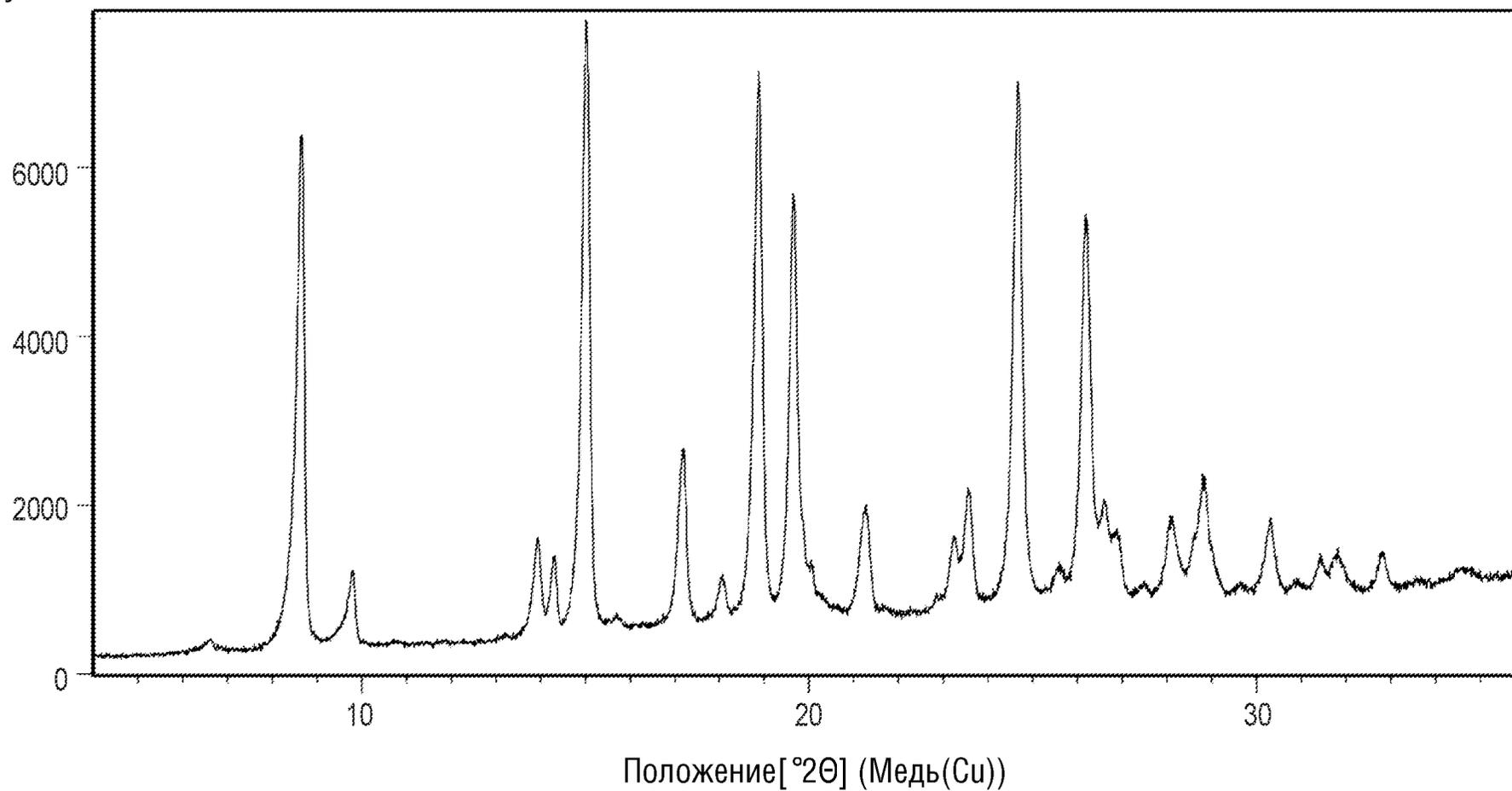
ФИГ.25

Импульсы



ФИГ.26

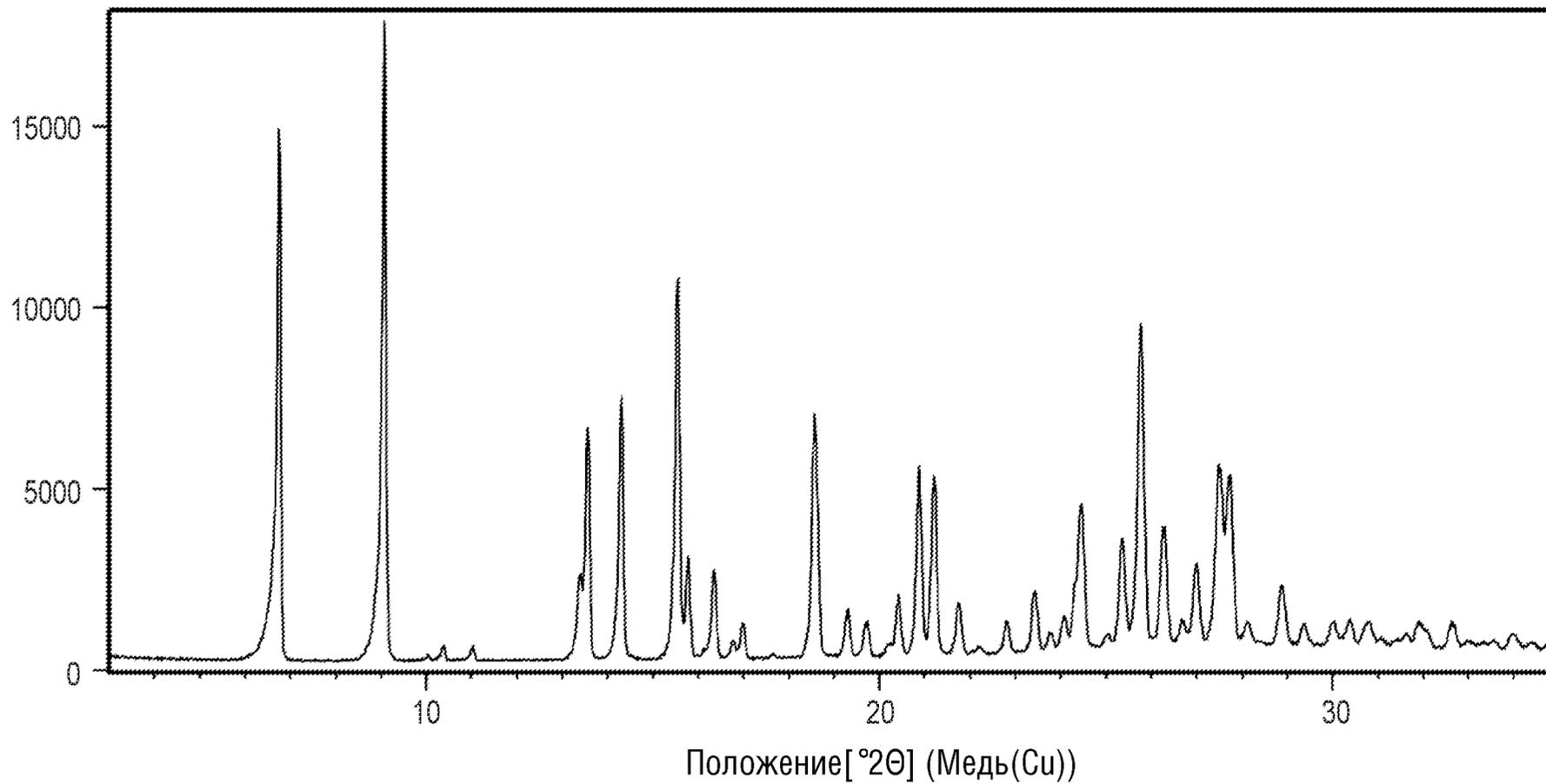
Импульсы



28/30

ФИГ.27

Импульсы



ФИГ.28

