(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202090959 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.07.13

(22) Дата подачи заявки
2018.10.18

(51) Int. Cl. ***C07D 239/42*** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)

(54) АМИНЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ЕНМТ2, ИХ СОЛИ И СПОСОБЫ ИХ СИНТЕЗА

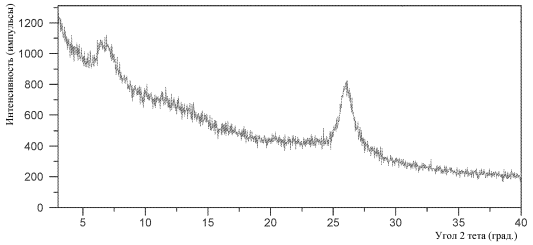
(31) **62/573,917**
(32) **2017.10.18**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/056428**
(87) **WO 2019/079540 2019.04.25**

(71) Заявитель:
ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кэмпбелл Джон Эммерсон, Дункан Кеннет Уилльям (US), Миллс Джеймс Эдвард Джон (GB), Манчхоф Майкл Джон (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к аминзамещенным гетероциклическим соединениям. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и к способам лечения нарушения (например, рака), осуществляемым путем введения аминзамещенного гетероциклического соединения, раскрытого в данном документе, или фармацевтической композиции на его основе нуждающимся в этом субъектам. Настоящее изобретение также относится к применению таких соединений в исследовательских или других целях, отличных от терапевтических.



202090959 A1

202090959 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-562537EA/022

АМИН-ЗАМЕЩЕННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ EHMT2, ИХ СОЛИ И СПОСОБЫ ИХ СИНТЕЗА

РОДСТВЕННАЯ ЗАЯВКА

[001] Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет заявки на патент США № 62/573917, поданной 18 октября 2017 г., которая включена в данный документ во всей полноте посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

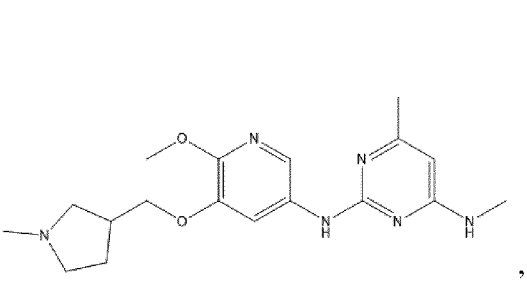
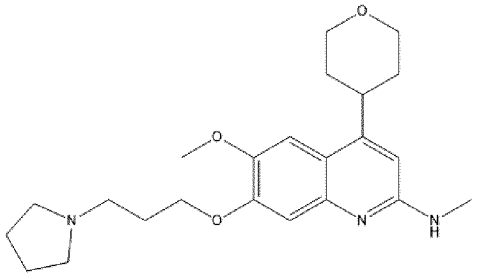
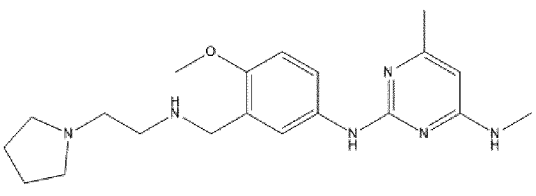
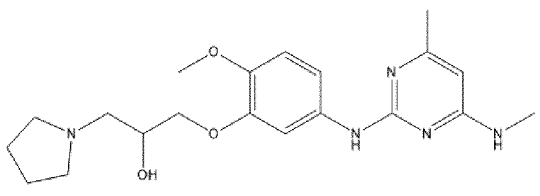
[002] Метилирование остатков лизина в белках является важным механизмом передачи сигналов в эукариотических клетках, и состояние метилирования лизинов в гистонах кодирует сигналы, которые распознаются множеством белков и белковых комплексов в контексте эпигенетической регуляции генов.

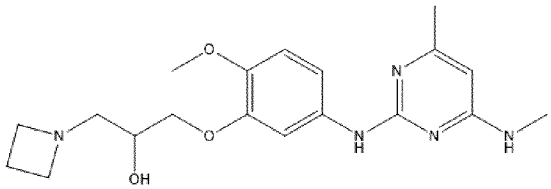
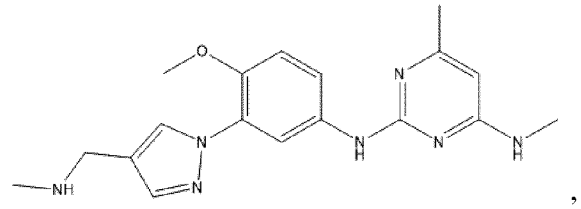
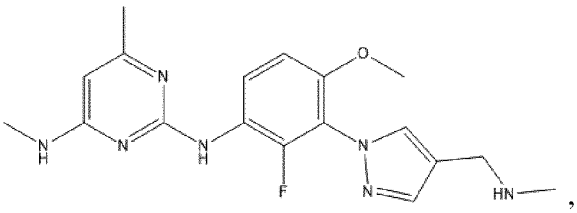
[003] Метилирование гистонов катализируется гистонметилтрансферазами (HMT), и поэтому HMT вовлечены в различные заболевания человека. HMT могут участвовать либо в активации, либо в репрессии экспрессии генов, и некоторые HMT (например, гистон-лизин-N-метилтрансфераза эухроматина 2 или EHMT2, также называемая G9a) могут метилировать множество негистоновых белков, таких как белки-супрессоры опухолей (*см.*, например, Liu et al., Journal of Medicinal Chemistry 56:8931-8942, 2013 и Krivega et al., Blood 126(5):665-672, 2015).

[004] Две родственные HMT, EHMT1 и EHMT2, характеризуются сверхэкспрессией или участвуют в развитии заболеваний и нарушений, таких как серповидноклеточная анемия (*см.*, например, Renneville et al., Blood 126(16): 1930-1939, 2015), пролиферативные нарушения (например, разные типы рака) и другие нарушения со стороны крови.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[005] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрены inter alia соединения, выбранные из группы, состоящей из


,

,

,

,


,

,

,

их таутомеры, их фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые соли таутомеров.

[006] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и одно или несколько соединений по настоящему изобретению.

[007] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования одной или нескольких НМТ (например, ЕНМТ1 и/или ЕНМТ2). Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли соединения или таутомера. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется одно или несколько нарушений, ассоциированных с активностью одной или нескольких НМТ (например, ЕНМТ1 и/или ЕНМТ2), таким образом, он получает пользу от ингибирования одной или нескольких НМТ (например, ЕНМТ1 и/или ЕНМТ2). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нарушение, опосредованное ЕНМТ. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется заболевание, нарушение или состояние, которое опосредовано по меньшей мере частично активностью одной или обеих из ЕНМТ1 и ЕНМТ2.

[008] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения или лечения нарушения, опосредованного ЕНМТ. Способ включает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, или его таутомера, или фармацевтически приемлемой соли соединения или таутомера. Нарушение, опосредованное ЕНМТ, представляет собой заболевание, нарушение или состояние, которое по меньшей мере частично опосредовано активностью ЕНМТ1, или ЕНМТ2, или обеих из них. В некоторых вариантах осуществления нарушение, опосредованное ЕНМТ, представляет собой заболевание крови или нарушение со стороны крови. В некоторых вариантах осуществления нарушение, опосредованное ЕНМТ, выбрано из пролиферативных нарушений (например, видов рака, таких как лейкоз, гепатоцеллюлярная карцинома, рак предстательной железы и рак легкого), аддикции (например, кокаиновой зависимости) и умственной отсталости.

[009] В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное EHMT, предусматривает нарушение, которое ассоциировано с сайленсингом генов, обусловленным одной или несколькими HMT (например, EHMT1 и/или EHMT2). В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, опосредованное EHMT, представляет собой заболевание крови или нарушение со стороны крови, ассоциированное с сайленсингом генов, обусловленным EHMT2.

[010] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает стадию введения субъекту, у которого имеется заболевание или нарушение, ассоциированное с сайленсингом генов, обусловленным одной или несколькими HMT (например, EHMT1 и/или EHMT2), терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений по настоящему изобретению, при этом соединение(соединения) ингибирует(ингибируют) гистонметилтрансферазную активность одной или нескольких HMT (например, EHMT1 и/или EHMT2), тем самым обеспечивая лечение заболевания или нарушения.

[011] В некоторых вариантах осуществления заболевание крови или нарушение со стороны крови выбрано из группы, состоящей из серповидноклеточной анемии и бета-талассемии.

[012] В некоторых вариантах осуществления заболевание крови или нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз.

[013] В некоторых вариантах осуществления гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

[014] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает стадии проведения анализа для определения степени обусловленного одной или несколькими HMT (например, EHMT1 и/или EHMT2) метилирования гистонов в образце, содержащем клетки крови субъекта, нуждающегося в лечении. В некоторых вариантах осуществления проведение анализа для определения уровня метилирования H3-K9 в субстрате, представляющем собой гистоны, предусматривает измерение уровня включения меченых метильных групп. В некоторых вариантах осуществления меченные метильные группы представляют собой изотопно меченные метильные группы. В некоторых вариантах осуществления проведение анализа для определения уровня метилирования H3-K9 в субстрате, представляющем собой гистоны, предусматривает приведение субстрата, представляющего собой гистоны, в контакт с антителом, которое специфично связывается с диметилированным H3-K9.

[015] Если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в данном документе, а также применение соединений для получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения такого состояния. Лечение включает лечение человека или животных, отличных от человека, включая грызунов и другие модели заболевания. Способы, описанные в данном документе, можно применять для идентификации кандидатов, подходящих для лечения или предотвращения нарушений, опосредованных

EHMT. Например, в настоящем изобретении также предусмотрены способы идентификации ингибитора EHMT1, или EHMT2, или обеих из них.

[016] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования превращения H3-K9 в диметилированный H3-K9. Способ предусматривает стадию приведения мутантной EHMT, EHMT дикого типа или обеих из них в контакт с субстратом, представляющим собой гистоны, содержащим H3-K9 и эффективное количество соединения по настоящему изобретению, при этом соединение ингибирует гистонметилтрансферазную активность EHMT, тем самым ингибируя превращение H3-K9 в диметилированный H3-K9.

[017] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения, раскрытые в данном документе, для применения в ингибировании одной или обеих из EHMT1 и EHMT2 у нуждающегося в этом субъекта.

[018] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения, раскрытые в данном документе, для применения в предупреждении или лечении нарушения, опосредованного EHMT, у нуждающегося в этом субъекта.

[019] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения, раскрытые в данном документе, для применения в предупреждении или лечении нарушения со стороны крови у нуждающегося в этом субъекта.

[020] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены соединения, раскрытые в данном документе, для применения в предупреждении или лечении рака у нуждающегося в этом субъекта.

[021] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для ингибирования одной или обеих из EHMT1 и EHMT2 у нуждающегося в этом субъекта.

[022] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения нарушения, опосредованного EHMT, у нуждающегося в этом субъекта.

[023] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови у нуждающегося в этом субъекта.

[024] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено применение соединения по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.

[025] Кроме того, соединения или способы, описанные в данном документе, можно применять в исследовательских (например, для изучения эпигенетических ферментов) и других целях, отличных от терапевтических.

[026] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению не демонстрируют значительной ингибирующей активности в отношении киназы. Отсутствие значительного ингибирования киназы может быть определено путем измерения значений IC50 для одной или нескольких киназ, представляющих интерес, где значения IC50, которые больше определенного эталонного значения, указывают на низкую ингибирующую активность или ее отсутствие в отношении данной киназы. Например, в некотором варианте осуществления соединения по настоящему изобретению ингибируют киназу, при этом значение IC_{50} ингибирования фермента составляет приблизительно 100 нМ или больше, 1 мкМ или больше, 10 мкМ или больше, 100 мкМ или больше или 1000 мкМ или больше.

[027] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению ингибируют киназу, при этом значение IC_{50} ингибирования фермента составляет приблизительно 1 мМ или больше.

[028] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению ингибируют киназу, при этом значение IC_{50} ингибирования фермента составляет 1 мкМ или больше, 2 мкМ или больше, 5 мкМ или больше или 10 мкМ или больше, где киназа представляет собой одну или несколько из следующих: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK и Src.

[029] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно подразумеваются рядовым специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение. В описании формы единственного числа включают также множественное число, если из контекста явно не следует иное. Хотя при реализации или тестировании настоящего изобретения можно применять способы и материалы, подобные или эквивалентные описанным в данном документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. Все публикации, заявки на патенты, патенты и другие ссылки, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки. Ссылки, приводимые в данном документе, не признаются известным уровнем техники для заявляемого изобретения. В случае конфликта данное описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу. Кроме того, материалы, способы и примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения. В случае конфликта между химическими структурами и названиями соединений, раскрытых в данном документе, преимущественную силу будут иметь химические структуры.

[030] Другие признаки и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и формулы изобретения.

Краткое описание графических материалов

[031] На **фигуре 1A** показана спектрограмма XRPD соединения 1R в виде свободного основания типа A.

[032] На **фигуре 1B** показана спектрограмма XRPD соединения 1R в виде

свободного основания типа B.

[033] На **фигуре 2A** показана спектрограмма XRPD соединения 2 в виде свободного основания типа A.

[034] На **фигуре 2B** показано наложение диаграмм XRPD соединения 2 в виде свободного основания типа A до и после DVS.

[035] На **фигуре 3** показана спектрограмма XRPD соединения 3 в виде свободного основания типа A.

[036] На **фигуре 4A** показана спектрограмма XRPD соединения 4R в виде свободного основания типа A.

[037] На **фигуре 4B** показана спектрограмма XRPD соединения 4R в виде свободного основания типа B.

[038] На **фигуре 5A** показана спектрограмма XRPD соединения 5R в виде свободного основания типа A.

[039] На **фигуре 5B** показана диаграмма XRPD соединения 5R в виде свободного основания типа A и диаграмма XRPD соединения после нагревания до 130°C (свободного основания типа B).

[040] На **фигуре 5C** показана спектрограмма XRPD соединения 5R в виде свободного основания типа B.

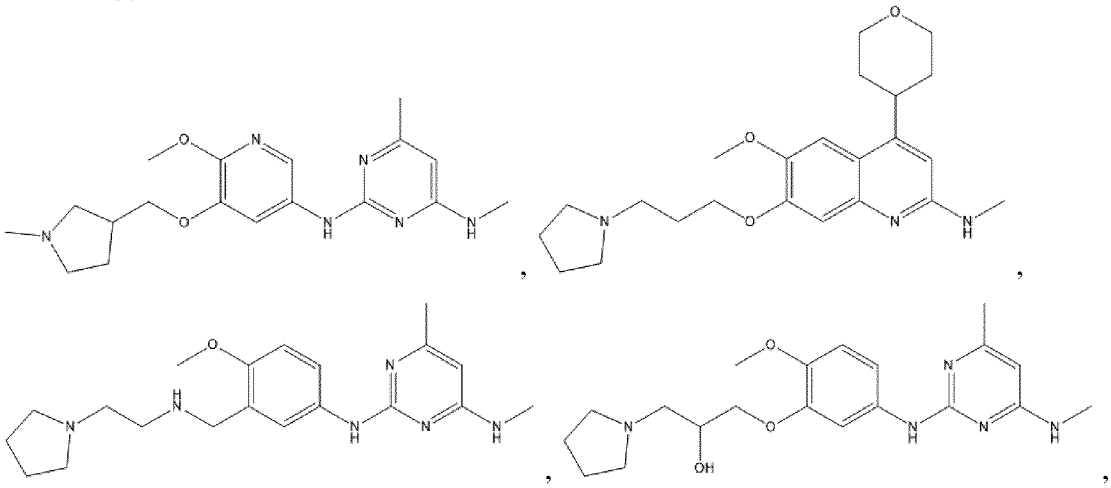
[041] На **фигуре 5D** показано наложение диаграмм XRPD соединения 5R в виде свободного основания типа B до и после DVS.

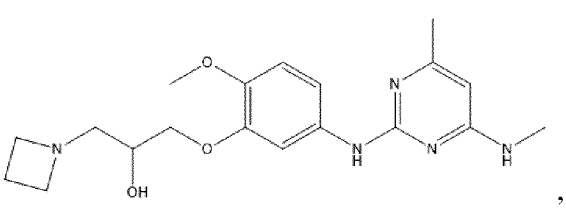
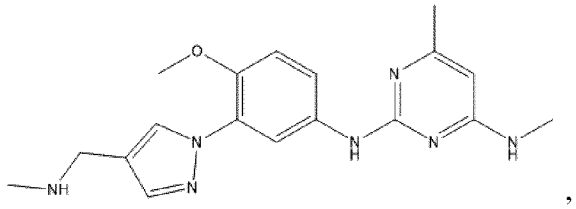
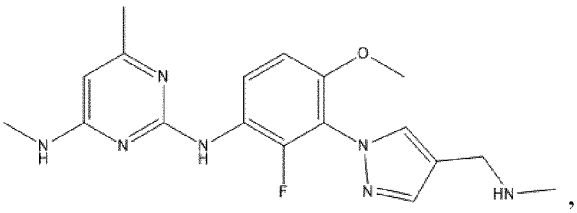
[042] На **фигуре 6** показана спектрограмма XRPD соединения 6 в виде свободного основания типа A.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[043] В настоящем изобретении предусмотрены новые амин-замещенные гетероциклические соединения, способы синтеза для получения данных соединений, фармацевтические композиции, содержащие их, и различные варианты применения данных соединений.

[044] В одном аспекте в настоящем изобретении предусмотрено соединение, выбранное из группы, состоящей из

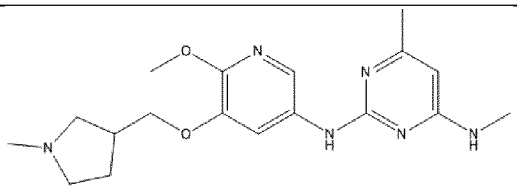
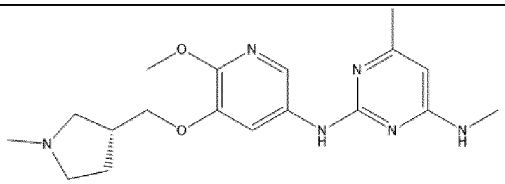
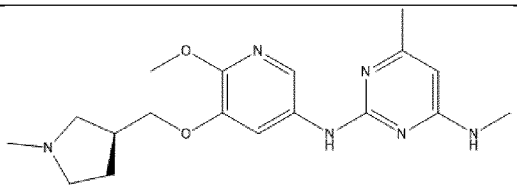
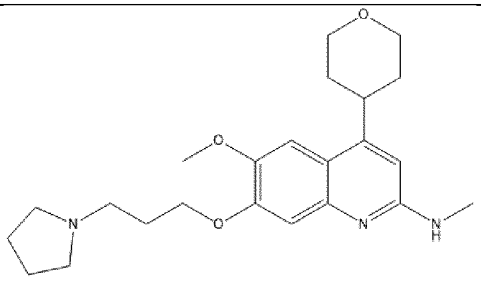
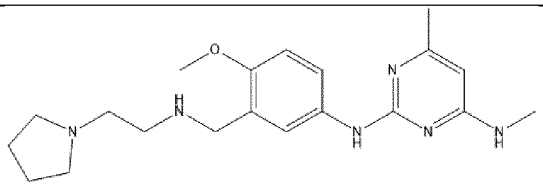


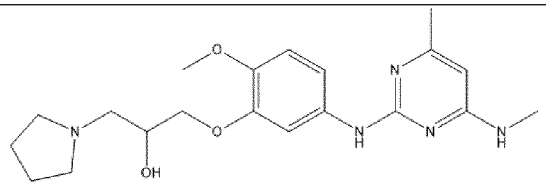
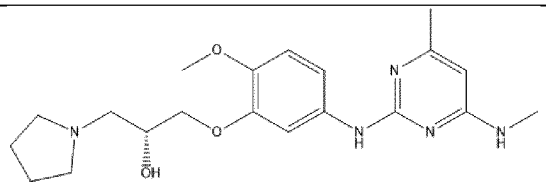
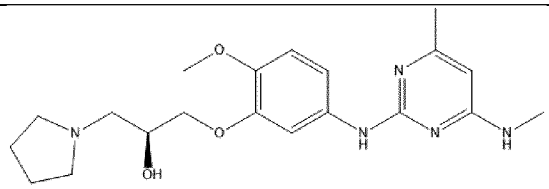
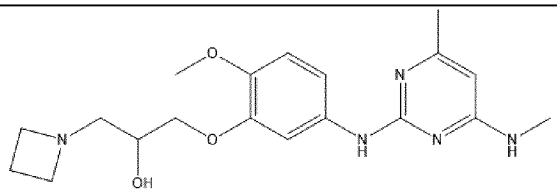
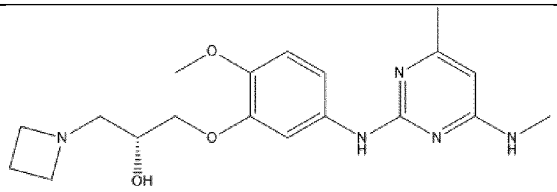
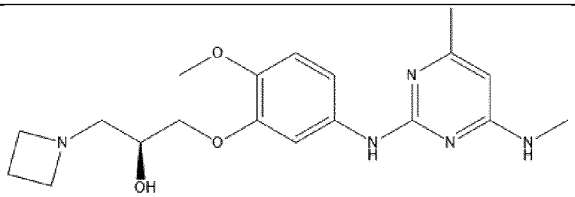
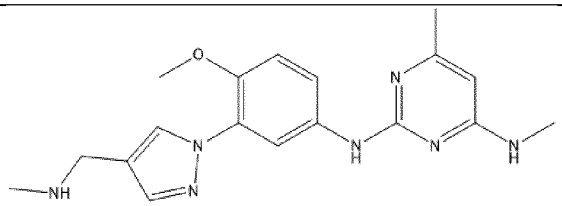
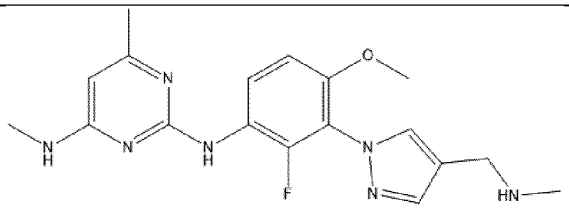

,

,

,

его таутомеры, его фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые соли таутомеров.

[045] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, перечисленных в таблице 1, их фармацевтически приемлемых солей и фармацевтически приемлемых солей таутомеров.

Таблица 1

№ соединения	**Структура**
1	
1R	
1S	
2	
3	

4	
4R	
4S	
5	
5R	
5S	
6	
7	

[046] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из соединений, перечисленных в таблице 1.

[047] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любого из соединений, перечисленных в таблице 1.

[048] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма любого из соединений, перечисленных в таблице 1) представляет собой ангидрид (например, ангидрид любого из соединений, перечисленных в таблице 1).

[049] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из фармацевтически приемлемых солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[050] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из фармацевтически приемлемых солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[051] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма любой из фармацевтически приемлемых солей соединений, перечисленных в таблице 1) представляет собой ангидрид (например, ангидрид любой из фармацевтически приемлемых солей соединений, перечисленных в таблице 1).

[052] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из гидрохлоридных солей, сульфатных солей, гликолятных солей, адипатных солей, сукцинатных солей, оксалатных солей, фосфатных солей, фумаратных солей, гиппуратных солей, гентизатных солей и бензоатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[053] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из гидрохлоридных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[054] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из гидрохлоридных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[055] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из сульфатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[056] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из сульфатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[057] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из гликолятных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[058] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из гликолятных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[059] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из адипатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[060] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из адипатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[061] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из сукцинатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[062] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из сукцинатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[063] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из оксалатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[064] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из оксалатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[065] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из фосфатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[066] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из фосфатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[067] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из фумаратных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[068] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из фумаратных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[069] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из гиппуратных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[070] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из гиппуратных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[071] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из гентизатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

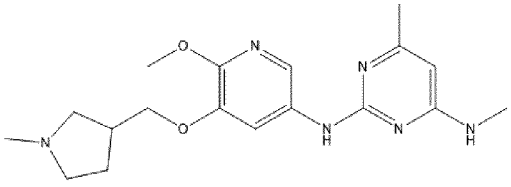
[072] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из гентизатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[073] В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из бензоатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

[074] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму любой из бензоатных солей соединений, перечисленных в таблице 1.

Соединение 1

[075] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



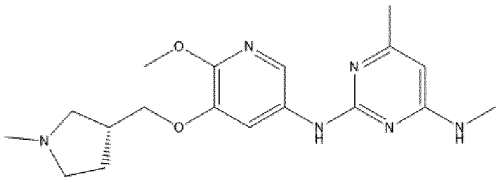
(соединение 1),

его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически

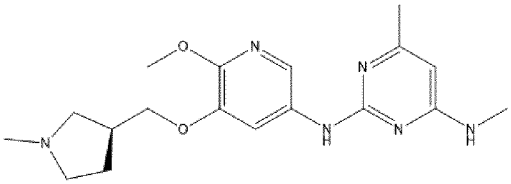
приемлемую соль таутомера.

[076] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1.

[077] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



(соединение 1R),



(соединение 1S),

его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[078] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1R или соединение 1S.

[079] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1R, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[080] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1R.

[081] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 1R.

[082] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 1R представляет собой ангидрид.

[083] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1R.

[084] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 1R.

[085] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли соединения 1R представляет собой ангидрид.

[086] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 1R.

Соединение 1R в виде свободного основания типа A

[087] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1R.

[088] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

кристаллическую форму соединения 1R.

[089] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 65°C до приблизительно 105°C, от приблизительно 70°C до приблизительно 100°C, от приблизительно 75°C до приблизительно 95°C, от приблизительно 84°C до приблизительно 90°C или от приблизительно 86°C до приблизительно 88°C.

[090] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 180°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 185°C до приблизительно 215°C, от приблизительно 190°C до приблизительно 210°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 205°C или от приблизительно 198°C до приблизительно 200°C.

[091] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 86,9°C и/или приблизительно 199,1°C.

[092] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием модулированного дифференциального сканирующего калориметра (mDSC), составляющей от приблизительно 190°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 204°C до приблизительно 212°C, от приблизительно 206°C до приблизительно 210°C или от приблизительно 207°C до приблизительно 209°C.

[093] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием модулированного дифференциального сканирующего калориметра (mDSC), составляющей приблизительно 208°C.

Соединение 1R в виде свободного основания типа B

[094] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1R.

[095] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 1R.

[096] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений

6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[097] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[098] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[099] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0100] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0101] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,4 ± 0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,4 ± 0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,4 ± 0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0106] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,4 ± 0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0107] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,4 ± 0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0108] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,4 ± 0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0109] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла

2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,4±0,2, 11,8±0,2, 14,2±0,2, 18,21±0,2, 19,2±0,2, 25,7±0,2, 26,4±0,2, и 29,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 11,8±0,1, 14,2±0,1, 18,21±0,1, 19,2±0,1, 25,7±0,1, 26,4±0,1, и 29,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0111] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0112] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 14,0 до приблизительно 14,4, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0113] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 14,0 до приблизительно 14,4, от приблизительно 18,0 до приблизительно 18,4, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0114] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 14,0 до приблизительно 14,4, от приблизительно 18,0 до приблизительно 18,4, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0115] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,0 до приблизительно 14,4, от приблизительно 18,0 до приблизительно 18,4, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с

использованием излучения CuKα.

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,0 до приблизительно 14,4, от приблизительно 18,0 до приблизительно 18,4, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9, от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 и от приблизительно 29,1 до приблизительно 29,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0117] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,5, от приблизительно 11,7 до приблизительно 11,9, от приблизительно 14,1 до приблизительно 14,3, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,3, от приблизительно 19,1 до приблизительно 19,3, от приблизительно 25,6 до приблизительно 25,8, от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,5 и от приблизительно 29,2 до приблизительно 29,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0118] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,39, приблизительно 11,80, приблизительно 14,20, приблизительно 18,21, приблизительно 19,15, приблизительно 25,67, приблизительно 26,41 и приблизительно 29,31 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0119] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 200°C до приблизительно 240°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 235°C, от приблизительно 210°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 227°C, от приблизительно 219°C до приблизительно 225°C или от приблизительно 221°C до приблизительно 223°C.

[0120] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 222,1°C.

Соединение 1R в виде гидрохлоридной соли типа A

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 1R.

[0122] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 1R.

[0123] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0124] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0125] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0126] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0127] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0128] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0129] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ

(например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0130] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0131] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0132] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0133] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0134] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0135] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0136] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0137] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,2±0,2, 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 17,7±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,2±0,1, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 17,7±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0138] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0139] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0140] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0141] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,0 до приблизительно 6,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0142] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,0 до приблизительно 6,4, от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса

угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0143] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,0 до приблизительно 6,4, от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6, от приблизительно 13,0 до приблизительно 13,4 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0144] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,0 до приблизительно 6,4, от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6, от приблизительно 13,0 до приблизительно 13,4, от приблизительно 17,4 до приблизительно 17,8 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0145] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,3, от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,3, от приблизительно 7,9 до приблизительно 8,1, от приблизительно 8,7 до приблизительно 8,9, от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,5, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,3, от приблизительно 17,5 до приблизительно 17,7 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0146] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,19, приблизительно 7,22, приблизительно 8,00, приблизительно 8,83, приблизительно 12,42, приблизительно 13,26, приблизительно 17,65 и приблизительно 26,20 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0147] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 50°C до приблизительно 90°C, от приблизительно 60°C до приблизительно 80°C, от приблизительно 65°C до приблизительно 78°C, от приблизительно 70°C до приблизительно 75°C или от приблизительно 72°C до приблизительно 74°C.

[0148] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется

максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 230°C до приблизительно 270°C, от приблизительно 235°C до приблизительно 265°C, от приблизительно 240°C до приблизительно 260°C, от приблизительно 245°C до приблизительно 255°C или от приблизительно 249°C до приблизительно 251°C.

[0149] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 1R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 72,7°C и/или приблизительно 249,6°C.

[0150] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1S, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0151] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 1S.

[0152] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 1S.

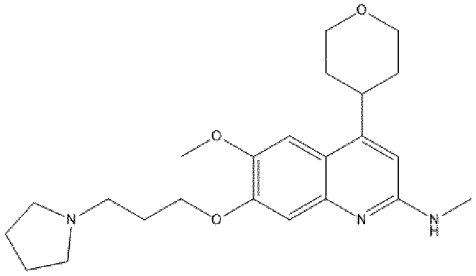
[0153] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 1S.

[0154] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 1S.

[0155] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 1S.

Соединение 2

[0156] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



(соединение 2), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0157] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 2.

[0158] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 2.

[0159] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения

2 представляет собой ангидрид.

[0160] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 2.

[0161] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 2.

[0162] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли соединения 2 представляет собой ангидрид.

[0163] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 2.

Соединение 2 в виде свободного основания типа A

[0164] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 2.

[0165] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 2.

[0166] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0 ± 0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0167] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0 ± 0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0168] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0 ± 0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0 ± 0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0170] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0 ± 0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0171] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0 ± 0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0172] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0 ± 0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0173] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0174] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0175] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0176] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1,

9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0177] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0178] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и a30,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0179] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0180] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 8,0±0,2, 9,6±0,2, 12,6±0,2, 15,7±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 23,2±0,2, и 30,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,0±0,1, 9,6±0,1, 12,6±0,1, 15,7±0,1, 16,0±0,1, 18,6±0,1, 19,2±0,1, 19,6±0,1, 23,2±0,1, и 30,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0181] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8 и от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0182] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9 и от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0183] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,4

до приблизительно 9,8, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9 и от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0184] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,4 до приблизительно 9,8, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4 и от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0185] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,4 до приблизительно 9,8, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8 и от приблизительно 29,8 до приблизительно 30,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0186] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,4 до приблизительно 9,8, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8, от приблизительно 23,0 до приблизительно 23,4 и от приблизительно 29,8 до приблизительно 30,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0187] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,4 до приблизительно 9,8, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,2, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8, от приблизительно 23,0 до приблизительно 23,4 и от приблизительно 29,8 до приблизительно 30,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0188] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,4 до приблизительно 9,8, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,2, от приблизительно 18,4 до приблизительно 18,8, от приблизительно 19,0 до

приблизительно 19,4, от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8, от приблизительно 23,0 до приблизительно 23,4 и от приблизительно 29,8 до приблизительно 30,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0189] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,9 до приблизительно 8,1, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,7, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,7, от приблизительно 15,6 до приблизительно 15,8, от приблизительно 15,9 до приблизительно 16,1, от приблизительно 18,5 до приблизительно 18,7, от приблизительно 19,1 до приблизительно 19,3, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,7, от приблизительно 23,1 до приблизительно 23,3 и от приблизительно 29,9 до приблизительно 30,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0190] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 7,98, приблизительно 9,56, приблизительно 12,59, приблизительно 15,68, приблизительно 15,97, приблизительно 18,62, приблизительно 19,18, приблизительно 19,57, приблизительно 23,19 и приблизительно 30,04 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0191] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 160°C до приблизительно 200°C, от приблизительно 165°C до приблизительно 195°C, от приблизительно 170°C до приблизительно 190°C, от приблизительно 175°C до приблизительно 185°C, от приблизительно 177°C до приблизительно 183°C, или от приблизительно 179°C до приблизительно 181°C.

[0192] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 2) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 180,4°C.

Соединение 2 в виде гидрохлоридной соли типа A

[0193] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 2.

[0194] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 2.

[0195] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1

градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0196] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0197] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0198] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0199] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0200] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0201] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0202] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2,

9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0203] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0204] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0205] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0206] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0207] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0208] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0209] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,9±0,2, 16,7±0,2, 17,5±0,2, 20,3±0,2, 25,1±0,2, и 27,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 8,3±0,1, 9,9±0,1, 16,7±0,1, 17,5±0,1, 20,3±0,1, 25,1±0,1, и 27,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0210] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,4 и от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0211] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,4, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1 и от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0212] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,4, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7 и от приблизительно 20,1 до приблизительно 20,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0213] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,4, от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7 и от приблизительно 20,1 до приблизительно 20,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0214] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,4, от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7 и от приблизительно 20,1 до приблизительно 20,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0215] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,4, от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,7

до приблизительно 10,1, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7, от приблизительно 20,1 до приблизительно 20,5 и от приблизительно 26,8 до приблизительно 27,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

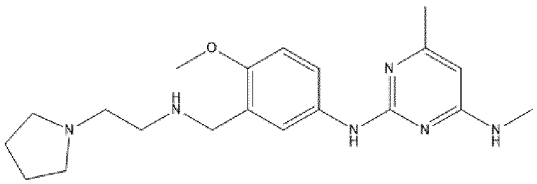
[0216] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,4, от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7, от приблизительно 20,1 до приблизительно 20,5, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,8 до приблизительно 27,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0217] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,2 до приблизительно 5,3, от приблизительно 8,2 до приблизительно 8,4, от приблизительно 9,8 до приблизительно 10,0, от приблизительно 16,6 до приблизительно 16,8, от приблизительно 17,4 до приблизительно 17,6, от приблизительно 20,2 до приблизительно 20,4, от приблизительно 25,0 до приблизительно 25,2 и от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0218] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 2) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,29, приблизительно 8,32, приблизительно 9,87, приблизительно 16,67, приблизительно 17,51, приблизительно 20,30, приблизительно 25,10 и приблизительно 27,04 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 3

[0219] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



(соединение 3), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0220] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 3.

[0221] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 3.

[0222] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 3 представляет собой ангидрид.

[0223] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 3.

[0224] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 3.

[0225] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли соединения 3 представляет собой ангидрид.

[0226] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 3.

Соединение 3 в виде свободного основания типа A

[0227] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 3.

[0228] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 3.

[0229] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0230] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0231] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0232] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0233] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0234] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0235] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0236] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0237] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0238] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0239] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с

использованием излучения CuKα.

[0240] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0241] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0242] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0243] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0244] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0245] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,3±0,2, 8,3±0,2, 12,4±0,2, 14,7±0,2, 15,9±0,2, 17,3±0,2, 23,1±0,2, 25,6±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 8,3±0,1, 12,4±0,1, 14,7±0,1, 15,9±0,1, 17,3±0,1, 23,1±0,1, 25,6±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0246] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 25,5

до приблизительно 25,7 и от приблизительно 32,6 до приблизительно 32,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0247] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 14,6 до приблизительно 14,8, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 32,6 до приблизительно 32,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0248] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 8,33 до приблизительно 8,35, от приблизительно 14,6 до приблизительно 14,8, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 32,6 до приблизительно 32,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0249] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 8,33 до приблизительно 8,35, от приблизительно 14,6 до приблизительно 14,8, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,0, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 32,6 до приблизительно 32,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0250] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 8,33 до приблизительно 8,35, от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,5, от приблизительно 14,6 до приблизительно 14,8, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,0, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 32,6 до приблизительно 32,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0251] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 8,33 до приблизительно 8,35, от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,5, от приблизительно 14,6 до приблизительно 14,8, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,0, от приблизительно 23,0 до приблизительно 23,2, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 32,6 до приблизительно 32,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0252] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 8,33 до приблизительно 8,35, от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,5, от

приблизительно 14,6 до приблизительно 14,8, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,2 до приблизительно 17,4, от приблизительно 23,0 до приблизительно 23,2, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 32,6 до приблизительно 32,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0253] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,27, приблизительно 8,34, приблизительно 12,41, приблизительно 14,73, приблизительно 15,94, приблизительно 17,28, приблизительно 23,07, приблизительно 25,64 и приблизительно 32,74 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0254] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 70°C до приблизительно 110°C, от приблизительно 75°C до приблизительно 105°C, от приблизительно 80°C до приблизительно 100°C, от приблизительно 90°C до приблизительно 96°C или от приблизительно 92°C до приблизительно 94°C.

[0255] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 130°C до приблизительно 170°C, от приблизительно 135°C до приблизительно 165°C, от приблизительно 140°C до приблизительно 160°C, от приблизительно 148°C до приблизительно 155°C или от приблизительно 150°C до приблизительно 153°C.

[0256] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 93,2°C и/или приблизительно 151,6°C.

Соединение 3 в виде гидрохлоридной соли типа A

[0257] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 3.

[0258] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 3.

[0259] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0260] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0261] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0262] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0263] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0264] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0265] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0266] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,8 ± 0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например,

6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0267] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,8 ± 0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0268] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,8 ± 0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0269] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0270] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6.8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0271] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0272] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0273] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 16,3±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, 26,3±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 16,3±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, 26,3±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0274] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0275] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0276] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0277] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8, от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0278] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8, от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0279] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8, от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0280] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,7 до приблизительно 6,9, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,1, от приблизительно 11,7 до приблизительно 11,9, от приблизительно 16,2 до приблизительно 16,4, от приблизительно 25,0 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7, от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,4 и от приблизительно 27,5 до приблизительно 27,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0281] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,82, приблизительно 9,00, приблизительно 11,80, приблизительно 16,30, приблизительно 25,05, приблизительно 25,56, приблизительно 26,33 и приблизительно 27,61 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0282] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 75°C до приблизительно 115°C, от приблизительно 80°C до приблизительно 100°C, от приблизительно 85°C до приблизительно 105°C, от приблизительно 90°C до приблизительно 100°C или от приблизительно 95°C до приблизительно 96°C.

[0283] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 95,5°C.

Соединение 3 в виде гидрохлоридной соли типа B

[0284] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 3.

[0285] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 3.

[0286] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений

11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0287] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0288] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0289] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0290] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0291] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0292] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0293] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0294] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0295] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0296] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0297] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0298] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0299] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0300] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0301] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0302] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0303] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0304] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 11,8±0,2, 12,3±0,2, 16,9±0,2, 22,3±0,2, 23,1±0,2, 23,6±0,2, 25,3±0,2, 27,5±0,2, 28,1±0,2, и 30,1±0,2 градуса угла 2θ (например,

11,8±0,1, 12,3±0,1, 16,9±0,1, 22,3±0,1, 23,1±0,1, 23,6±0,1, 25,3±0,1, 27,5±0,1, 28,1±0,1, и 30,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0305] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,7 до приблизительно 17,0 и от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0306] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,7 до приблизительно 17,0, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 и от приблизительно 27,3 до приблизительно 27,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0307] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,7 до приблизительно 17,0, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,5, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 и от приблизительно 27,3 до приблизительно 27,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0308] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,7 до приблизительно 17,0, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,5, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 и от приблизительно 27,3 до приблизительно 27,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0309] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,7 до приблизительно 17,0, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,5, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5, от приблизительно 27,3 до приблизительно 27,7 и от приблизительно 29,8 до приблизительно 30,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0310] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,7 до приблизительно

17,0, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,5, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5, от приблизительно 27,3 до приблизительно 27,7 и от приблизительно 29,8 до приблизительно 30,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0311] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,7 до приблизительно 17,0, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,5, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5, от приблизительно 27,3 до приблизительно 27,7, от приблизительно 27,9 до приблизительно 28,3 и от приблизительно 29,8 до приблизительно 30,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0312] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,7 до приблизительно 17,0, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,5, от приблизительно 22,9 до приблизительно 23,3, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5, от приблизительно 27,3 до приблизительно 27,7, от приблизительно 27,9 до приблизительно 28,3 и от приблизительно 29,8 до приблизительно 30,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0313] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от 11,6 до приблизительно 11,8, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,4, от приблизительно 16,8 до приблизительно 16,9, от приблизительно 22,2 до приблизительно 22,4, от приблизительно 23,0 до приблизительно 23,2, от приблизительно 23,5 до приблизительно 23,7, от приблизительно 25,2 до приблизительно 25,4, от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,6, от приблизительно 28,0 до приблизительно 28,2 и от приблизительно 29,9 до приблизительно 30,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0314] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 11,75, приблизительно 12,30, приблизительно 16,85, приблизительно 22,33, приблизительно 23,06, приблизительно 23,57, приблизительно 25,33, приблизительно 27,50, приблизительно 28,05 и приблизительно 30,06 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0315] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется

максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 235°C до приблизительно 275°C, от приблизительно 240°C до приблизительно 270°C, от приблизительно 245°C до приблизительно 265°C, от приблизительно 250°C до приблизительно 260°C или от приблизительно 255°C до приблизительно 257°C.

[0316] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 256°C.

Соединение 3 в виде сульфатной соли типа A

[0317] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сульфатную соль соединения 3.

[0318] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму сульфатной соли соединения 3.

[0319] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0320] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0321] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0322] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0323] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0324] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0325] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0326] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0327] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0328] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,2 ± 0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0329] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2,

19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0330] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0331] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0332] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0333] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0334] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0335] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0336] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0337] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,2±0,2, 10,9±0,2, 14,6±0,2, 18,3±0,2, 19,6±0,2, 20,9±0,2, 22,5±0,2, 24,2±0,2, 25,6±0,2, и 28,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,2±0,1, 10,9±0,1, 14,6±0,1, 18,3±0,1, 19,6±0,1, 20,9±0,1, 22,5±0,1, 24,2±0,1, 25,6±0,1, и 28,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0338] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0339] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8, от приблизительно 20,7 до приблизительно 21,0 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0340] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 10,7 до приблизительно 11,0, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8, от приблизительно 20,7 до приблизительно 21,0 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0341] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 10,7 до приблизительно 11,0, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,4, от приблизительно 20,7 до приблизительно 21,0 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0342] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 10,7 до приблизительно 11,0, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,4, от приблизительно 20,7 до

приблизительно 21,0, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 27,8 до приблизительно 28,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0343] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 10,7 до приблизительно 11,0, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,4, от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8, от приблизительно 20,7 до приблизительно 21,0, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 27,8 до приблизительно 28,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0344] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 10,7 до приблизительно 11,0, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,4, от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8, от приблизительно 20,7 до приблизительно 21,0, от приблизительно 24,0 до приблизительно 24,4, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 27,8 до приблизительно 28,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0345] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 10,7 до приблизительно 11,0, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,4, от приблизительно 19,4 до приблизительно 19,8, от приблизительно 20,7 до приблизительно 21,0, от приблизительно 22,3 до приблизительно 22,7, от приблизительно 24,0 до приблизительно 24,4, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 27,8 до приблизительно 28,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0346] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,3, от приблизительно 10,8 до приблизительно 10,9, от приблизительно 14,5 до приблизительно 14,7, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,3, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,7, от приблизительно 20,8 до приблизительно 20,9, от приблизительно 22,4 до приблизительно 22,6, от приблизительно 24,1 до приблизительно 24,3, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 27,9 до приблизительно 28,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0347] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,22, приблизительно 10,85, приблизительно 14,60, приблизительно 18,25, приблизительно 19,63, приблизительно 20,88, приблизительно 22,52, приблизительно 24,24, приблизительно 25,58 и приблизительно 27,97 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0348] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 150°C до приблизительно 190°C, от приблизительно 155°C до приблизительно 185°C, от приблизительно 160°C до приблизительно 180°C, от приблизительно 165°C до приблизительно 175°C или от приблизительно 170°C до приблизительно 172°C.

[0349] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 200°C до приблизительно 235°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 210°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 220°C или от приблизительно 217°C до приблизительно 218°C.

[0350] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 205°C до приблизительно 245°C, от приблизительно 210°C до приблизительно 240°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 235°C, от приблизительно 220°C до приблизительно 230°C или от приблизительно 225°C до приблизительно 227°C.

[0351] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 255°C до приблизительно 295°C, от приблизительно 260°C до приблизительно 290°C, от приблизительно 265°C до приблизительно 285°C, от приблизительно 270°C до приблизительно 280°C или от приблизительно 275°C до приблизительно 276°C.

[0352] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 170,9°C, приблизительно 217,3°C, приблизительно 226,4°C и/или приблизительно 275,3°C.

Соединение 3 в виде гликолятной соли типа A

[0353] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гликолятную соль соединения 3.

[0354] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гликолятной соли соединения 3.

[0355] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0356] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0357] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0358] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0359] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0360] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0361] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0362] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0363] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0364] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0365] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0366] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0367] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0368] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0369] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0370] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0371] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0372] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0373] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,8±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 13,2±0,2, 16,3±0,2, 20,4±0,2, 23,6±0,2, 25,0±0,2, 25,5±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 13,2±0,1, 16,3±0,1, 20,4±0,1, 23,6±0,1, 25,0±0,1, 25,5±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0374] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2 и от приблизительно 24,8 до приблизительно

25,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0375] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0 и от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0376] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0377] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0378] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0379] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8, от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0380] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно

12,0, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8, от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0381] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 20,2 до приблизительно 20,6, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8, от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0382] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 20,2 до приблизительно 20,6, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8, от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0383] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,7 до приблизительно 6,9, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,1, от приблизительно 11,7 до приблизительно 11,9, от приблизительно 13,0 до приблизительно 13,2, от приблизительно 16,2 до приблизительно 16,4, от приблизительно 20,3 до приблизительно 20,5, от приблизительно 23,5 до приблизительно 23,7, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,1, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 и от приблизительно 27,5 до приблизительно 27,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0384] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,81, приблизительно 9,00, приблизительно 11,77, приблизительно 13,15, приблизительно 16,28, приблизительно 20,44, приблизительно 23,63, приблизительно 25,02, приблизительно 25,52 и приблизительно 27,59 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0385] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной

температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 80°C до приблизительно 115°C, от приблизительно 85°C до приблизительно 110°C, от приблизительно 90°C до приблизительно 105°C, от приблизительно 95°C до приблизительно 100°C или от приблизительно 97°C до приблизительно 98°C.

[0386] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 90°C до приблизительно 130°C, от приблизительно 95°C до приблизительно 125°C, от приблизительно 100°C до приблизительно 120°C, от приблизительно 105°C до приблизительно 115°C или от приблизительно 111°C до приблизительно 112°C.

[0387] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 165°C до приблизительно 205°C, от приблизительно 170°C до приблизительно 200°C, от приблизительно 175°C до приблизительно 195°C, от приблизительно 180°C до приблизительно 190°C или от приблизительно 184°C до приблизительно 185°C.

[0388] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 235°C до приблизительно 275°C, от приблизительно 240°C до приблизительно 270°C, от приблизительно 245°C до приблизительно 265°C, от приблизительно 250°C до приблизительно 260°C или от приблизительно 254°C до приблизительно 255°C.

[0389] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 97,4°C, приблизительно 111,5°C, приблизительно 184,7°C и/или приблизительно 254,4°C.

[0390] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 85°C до приблизительно 125°C, от приблизительно 90°C до приблизительно 120°C, от приблизительно 95°C до приблизительно 115°C, от приблизительно 100°C до приблизительно 110°C или от приблизительно 103°C до приблизительно 105°C.

[0391] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной

температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 115°C до приблизительно 150°C, от приблизительно 120°C до приблизительно 145°C, от приблизительно 125°C до приблизительно 140°C, от приблизительно 130°C до приблизительно 135°C или от приблизительно 132°C до приблизительно 133°C.

[0392] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 210°C до приблизительно 250°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 245°C, от приблизительно 220°C до приблизительно 240°C, от приблизительно 225°C до приблизительно 235°C или от приблизительно 231°C до приблизительно 233°C.

[0393] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 103,9°C, приблизительно 132,6°C и/или приблизительно 231,9°C.

Соединение 3 в виде сукцинатной соли типа A

[0394] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сукцинатную соль соединения 3.

[0395] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму сукцинатной соли соединения 3.

[0396] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0397] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0398] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0399] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0400] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0401] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0402] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0403] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0404] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0405] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например,

6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0406] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0407] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0408] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0409] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0410] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0411] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0412] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0413] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0414] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,8±0,2, 7,6±0,2, 9,0±0,2, 11,8±0,2, 14,8±0,2, 22,1±0,2, 23,3±0,2, 25,7±0,2, 27,3±0,2, и 32,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 7,6±0,1, 9,0±0,1, 11,8±0,1, 14,8±0,1, 22,1±0,1, 23,3±0,1, 25,7±0,1, 27,3±0,1, и 32,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0415] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,8 и от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0416] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,8, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 32,5 до приблизительно 32,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0417] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,8, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 32,5 до приблизительно 32,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0418] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,8, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 23,1 до приблизительно 23,5, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 32,5 до приблизительно 32,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0419] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,8, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 23,1 до приблизительно 23,5, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 32,5 до приблизительно 32,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0420] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,8, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 23,1 до приблизительно 23,5, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9, от приблизительно 27,1 до приблизительно 27,5 и от приблизительно 32,5 до приблизительно 32,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0421] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,8, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,6 до приблизительно 15,0, от приблизительно 23,1 до приблизительно 23,5, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9, от приблизительно 27,1 до приблизительно 27,5 и от приблизительно 32,5 до приблизительно 32,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0422] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,8, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,6 до приблизительно 15,0, от приблизительно 21,9 до приблизительно 22,2, от приблизительно 23,1 до приблизительно 23,5, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9, от приблизительно 27,1 до приблизительно 27,5 и от приблизительно 32,5 до приблизительно 32,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0423] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,7 до приблизительно 6,9, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,7, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,1, от приблизительно 11,7 до приблизительно 11,9, от приблизительно 14,7 до приблизительно 14,9, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,1, от приблизительно

23,2 до приблизительно 23,4, от приблизительно 25,6 до приблизительно 25,8, от приблизительно 27,2 до приблизительно 27,4 и от приблизительно 32,6 до приблизительно 32,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0424] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,84, приблизительно 7,56, приблизительно 8,98, приблизительно 11,77, приблизительно 14,79, приблизительно 22,05, приблизительно 23,31, приблизительно 25,69, приблизительно 27,32 и приблизительно 32,74 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

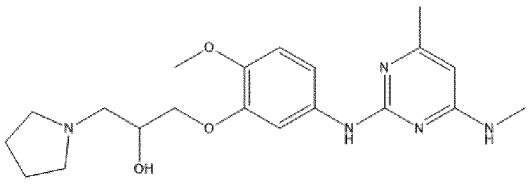
[0425] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 75°C до приблизительно 110°C, от приблизительно 80°C до приблизительно 105°C, от приблизительно 85°C до приблизительно 100°C, от приблизительно 90°C до приблизительно 95°C или от приблизительно 92°C до приблизительно 93°C.

[0426] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 165°C до приблизительно 200°C, от приблизительно 170°C до приблизительно 195°C, от приблизительно 175°C до приблизительно 190°C, от приблизительно 180°C до приблизительно 185°C или от приблизительно 182°C до приблизительно 183°C.

[0427] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 3) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 92,4°C и/или приблизительно 182,2°C.

Соединение 4

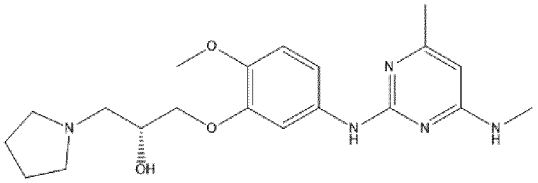
[0428] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



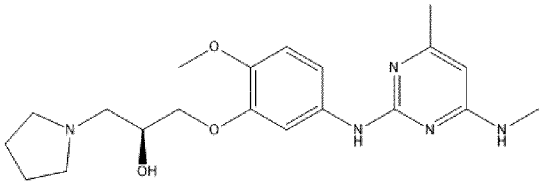
(соединение 4), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0429] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 4.

[0430] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



(соединение 4R),



(соединение 4S), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0431] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 4R или соединение 4S.

[0432] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 4R, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0433] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 4R.

[0434] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 4R.

[0435] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 4R представляет собой ангидрид.

[0436] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 4R.

[0437] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 4R.

[0438] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли соединения 4R представляет собой ангидрид.

[0439] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 4R.

Соединение 4R в виде свободного основания типа A

[0440] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 4R.

[0441] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 4R.

[0442] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0443] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0444] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0445] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0446] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0447] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0448] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0449] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0450] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0451] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0452] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,4±0,2, 7,2±0,2, 9,9±0,2, 13,3±0,2, 15,7±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,4±0,1, 7,2±0,1, 9,9±0,1, 13,3±0,1, 15,7±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0453] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0454] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0455] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0456] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,6, от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5, от приблизительно 15,5 до приблизительно 15,9 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0457] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,5, от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,3, от приблизительно 9,8 до приблизительно 10,0, от приблизительно 13,2 до приблизительно 13,4, от приблизительно 15,6 до приблизительно 15,8 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0458] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,40, приблизительно 7,17, приблизительно 9,86, приблизительно 13,31, приблизительно 15,71 и приблизительно 26,10 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0459] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 60°C до приблизительно 100°C, от приблизительно 65°C до приблизительно 95°C, от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C, от приблизительно 74°C до приблизительно 82°C или от приблизительно 77°C до приблизительно 79°C.

[0460] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 210°C до приблизительно 250°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 245°C, от приблизительно 220°C до приблизительно 240°C, от приблизительно 225°C до приблизительно 233°C или от приблизительно 228°C до приблизительно 230°C.

[0461] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 77,8°C и/или приблизительно 229,2°C.

[0462] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием модулированного дифференциального сканирующего калориметра (mDSC), составляющей от приблизительно 200°C до приблизительно 240°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 235°C, от приблизительно 210°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 225°C или от приблизительно 218°C до приблизительно 220°C.

[0463] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием модулированного дифференциального сканирующего калориметра (mDSC), составляющей приблизительно 219,2°C.

Соединение 4R в виде свободного основания типа B

[0464] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 4R.

[0465] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 4R.

[0466] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0467] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0468] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0469] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0470] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0471] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0472] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ

(например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0473] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0474] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0475] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0476] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0477] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0478] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0479] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD,

имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0480] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0481] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0482] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0483] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0484] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,3±0,2, 6,7±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,7±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0485] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,5 до приблизительно 6,9 и от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0486] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,5 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4 и от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0487] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,5 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0488] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,5 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 19,9 до приблизительно 20,3 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0489] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,5 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 19,9 до приблизительно 20,3 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0490] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,5 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 19,9 до приблизительно 20,3 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0491] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,5 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно

19,9 до приблизительно 20,3, от приблизительно 21,8 до приблизительно 22,2 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0492] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,5 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 19,9 до приблизительно 20,3, от приблизительно 21,8 до приблизительно 22,2, от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 и от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0493] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 6,6 до приблизительно 6,8, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,3, от приблизительно 12,6 до приблизительно 12,8, от приблизительно 13,0 до приблизительно 13,2, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,5, от приблизительно 20,0 до приблизительно 20,2, от приблизительно 21,9 до приблизительно 22,1, от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,3 и от приблизительно 27,0 до приблизительно 27,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0494] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,31, приблизительно 6,73, приблизительно 9,24, приблизительно 12,66, приблизительно 13,13, приблизительно 14,37, приблизительно 20,08, приблизительно 22,0, приблизительно 26,15 и приблизительно 27,05 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0495] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 60°C до приблизительно 100°C, от приблизительно 65°C до приблизительно 95°C, от приблизительно 70°C до приблизительно 90°C, от приблизительно 74°C до приблизительно 82°C или от приблизительно 77°C до приблизительно 79°C.

[0496] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 185°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 190°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 215°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 210°C или от

приблизительно 203°C до приблизительно 206°C.

[0497] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 77,5°C и/или приблизительно 204,6°C.

Соединение 4R в виде свободного основания типа C

[0498] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой 4R.

[0499] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 4R.

[0500] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0501] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0502] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0503] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0504] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0505] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0506] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0507] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0508] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0509] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 7.3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0510] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0511] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0512] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 7,3±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,3±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0513] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,5, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0514] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,5, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0515] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,5, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0516] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,5, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0517] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,5, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,7 до приблизительно 9,1, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0518] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,2 до приблизительно 7,4, от приблизительно 7,9 до приблизительно 8,1, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,7 до приблизительно 9,9, от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,5, от приблизительно 13,2 до приблизительно 13,4 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0519] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 7,26, приблизительно 7,96, приблизительно 8,80, приблизительно 9,82, приблизительно 12,40, приблизительно 13,31 и приблизительно 26,18 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0520] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 230°C до приблизительно 270°C, от приблизительно 235°C до приблизительно 265°C, от приблизительно 240°C до приблизительно 260°C, от приблизительно 245°C до приблизительно 255°C или от приблизительно 247°C до приблизительно 249°C.

[0521] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 248,0°C.

Соединение 4R в виде гидрохлоридной соли типа A

[0522] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 4R.

[0523] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 4R.

[0524] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0525] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0526] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0527] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0528] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0529] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0530] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0531] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0532] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0533] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0534] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0535] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0536] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0537] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0538] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,3±0,2, 11,8±0,2, 14,5±0,2, 15,5±0,2, 19,4±0,2, 25,5±0,2, 26,3±0,2, и 29,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 11,8±0,1, 14,5±0,1, 15,5±0,1, 19,4±0,1, 25,5±0,1, 26,3±0,1, и 29,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0539] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7 и от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0540] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7 и от приблизительно

25,3 до приблизительно 25,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0541] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0542] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0543] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0544] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7, от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 и от приблизительно 29,2 до приблизительно 29,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0545] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 11,6 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 19,2 до приблизительно 19,6, от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7, от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 и от приблизительно 29,2 до приблизительно 29,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0546] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 11,7 до приблизительно 11,9, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,6, от приблизительно 15,4 до приблизительно 15,6, от приблизительно 19,3 до приблизительно 19,5, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6, от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,4 и от приблизительно 29,3 до приблизительно 29,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0547] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,34, приблизительно 11,80, приблизительно 14,50, приблизительно 15,51, приблизительно 19,36, приблизительно 25,50, приблизительно 26,28 и приблизительно 29,38 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0548] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 55°C до приблизительно 95°C, от приблизительно 60°C до приблизительно 90°C, от приблизительно 65°C до приблизительно 85°C, от приблизительно 70°C до приблизительно 80°C или от приблизительно 75°C до приблизительно 76°C.

[0549] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 180°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 185°C до приблизительно 215°C, от приблизительно 190°C до приблизительно 210°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 205°C или от приблизительно 198°C до приблизительно 199°C.

[0550] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 75,7°C и/или приблизительно 198,7°C.

Соединение 4R в виде гидрохлоридной соли типа B

[0551] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 4R.

[0552] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 4R.

[0553] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса

угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0554] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0555] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0556] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0557] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0558] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0559] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0560] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0561] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0562] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0563] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0564] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0565] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0566] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0567] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0568] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0569] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 7,2±0,2, 8,0±0,2, 8,8±0,2, 9,8±0,2, 12,4±0,2, 13,3±0,2, 14,4±0,2, 17,6±0,2, и 26,2±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,2±0,1, 8,0±0,1, 8,8±0,1, 9,8±0,1, 12,4±0,1, 13,3±0,1, 14,4±0,1, 17,6±0,1, и 26,2±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0570] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6 и от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0571] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6 и от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0572] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6 и от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0573] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,0 до

приблизительно 7,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6 и от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0574] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0575] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5, от приблизительно 17,4 до приблизительно 17,8 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0576] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,0 до приблизительно 7,4, от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,2, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,6 до приблизительно 10,0, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,6, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,5, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 17,4 до приблизительно 17,8 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0577] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,1 до приблизительно 7,3, от приблизительно 7,9 до приблизительно 8,1, от приблизительно 8,7 до приблизительно 8,9, от приблизительно 9,7 до приблизительно 9,9, от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,5, от приблизительно 13,2 до приблизительно 13,4, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,5, от приблизительно 17,5 до приблизительно 17,7 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0578] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 7,20, приблизительно 7,95, приблизительно 8,77, приблизительно 9,78, приблизительно 12,37, приблизительно 13,26, приблизительно 14,41, приблизительно 17,60 и приблизительно 26,22 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0579] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 80°C до приблизительно 120°C, от приблизительно 85°C до приблизительно 115°C, от приблизительно 90°C до приблизительно 110°C, от приблизительно 95°C до приблизительно 105°C или от приблизительно 99°C до приблизительно 101°C.

[0580] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 220°C до приблизительно 260°C, от приблизительно 225°C до приблизительно 255°C, от приблизительно 230°C до приблизительно 250°C, от приблизительно 235°C до приблизительно 245°C или от приблизительно 239°C до приблизительно 240°C.

[0581] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 100°C и/или приблизительно 239,2°C.

Соединение 4R в виде сукцинатной соли типа A

[0582] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сукцинатную соль соединения 4R.

[0583] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму сукцинатной соли соединения 4R.

[0584] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0585] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1,

20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0586] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0587] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0588] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0589] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0590] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0591] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений

6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0592] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0593] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0594] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0595] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0596] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0597] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1,

26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0598] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0599] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0600] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0601] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0602] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,3±0,2, 6,8±0,2, 9,2±0,2, 12,7±0,2, 13,1±0,2, 14,4±0,2, 20,1±0,2, 22,0±0,2, 26,2±0,2, и 27,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,3±0,1, 6,8±0,1, 9,2±0,1, 12,7±0,1, 13,1±0,1, 14,4±0,1, 20,1±0,1, 22,0±0,1, 26,2±0,1, и 27,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0603] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0 и от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0604] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до

приблизительно 6,5, от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4 и от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0605] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0606] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0607] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 19,9 до приблизительно 20,3 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0608] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 19,9 до приблизительно 20,3 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0609] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 19,9 до приблизительно 20,3, от приблизительно 21,8 до

приблизительно 22,2 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0610] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 19,9 до приблизительно 20,3, от приблизительно 21,8 до приблизительно 22,2, от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,4 и от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0611] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 6,7 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,3, от приблизительно 12,6 до приблизительно 12,8, от приблизительно 13,0 до приблизительно 13,2, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,5, от приблизительно 20,0 до приблизительно 20,2, от приблизительно 21,9 до приблизительно 22,1, от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,3 и от приблизительно 27,0 до приблизительно 27,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0612] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,31, приблизительно 6,79, приблизительно 9,24, приблизительно 12,66, приблизительно 13,13, приблизительно 14,37, приблизительно 20,08, приблизительно 22,00, приблизительно 26,15 и приблизительно 27,05 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0613] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 70°C до приблизительно 110°C, от приблизительно 75°C до приблизительно 105°C, от приблизительно 80°C до приблизительно 100°C, от приблизительно 85°C до приблизительно 95°C или от приблизительно 88°C до приблизительно 89°C.

[0614] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 125°C до

приблизительно 165°C, от приблизительно 130°C до приблизительно 160°C, от приблизительно 135°C до приблизительно 155°C, от приблизительно 140°C до приблизительно 150°C или от приблизительно 146°C до приблизительно 148°C.

[0615] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 175°C до приблизительно 215°C, от приблизительно 180°C до приблизительно 210°C, от приблизительно 185°C до приблизительно 205°C, от приблизительно 190°C до приблизительно 200°C или от приблизительно 193°C до приблизительно 194°C.

[0616] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 210°C до приблизительно 250°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 245°C, от приблизительно 220°C до приблизительно 240°C, от приблизительно 225°C до приблизительно 235°C или от приблизительно 231°C до приблизительно 233°C.

[0617] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сукцинатной соли соединения 4R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 88,7°C, приблизительно 147,0°C, приблизительно 193,6°C и/или приблизительно 232,0°C.

[0618] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 4S, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0619] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 4S.

[0620] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 4S.

[0621] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 4S.

[0622] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 4S.

[0623] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 4S.

[0624] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 4S.

[0625] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

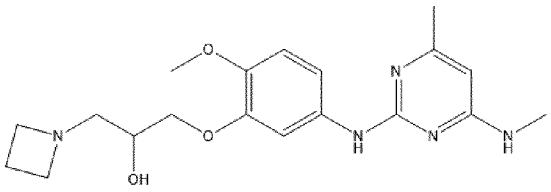
кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 4S.

[0626] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сукцинатную соль соединения 4R.

[0627] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму сукцинатной соли соединения 4R.

Соединение 5

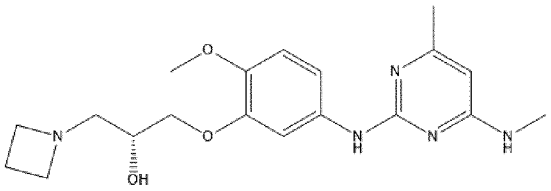
[0628] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



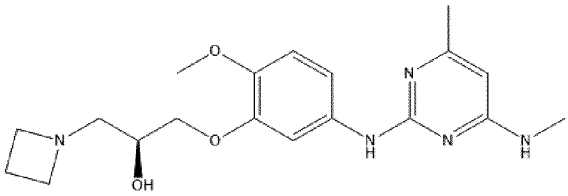
(соединение 5), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0629] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5.

[0630] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



(соединение 5R),



(соединение 5S), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0631] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5R или соединение 5S.

[0632] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5R, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[0633] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5R.

[0634] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 5R.

[0635] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 5R представляет собой ангидрид.

[0636] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 5R.

[0637] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 5R.

[0638] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли соединения 5R представляет собой ангидрид.

[0639] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 5R.

Соединение 5R в виде свободного основания типа A

[0640] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5R.

[0641] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 5R.

[0642] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0643] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0644] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0645] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0646] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1,

14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0647] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0648] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0649] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0650] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0651] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0652] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 12,8±0,2, 13,4±0,2, 14,6±0,2, 17,6±0,2, 20,9±0,2, и 23,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 12,8±0,1, 13,4±0,1, 14,6±0,1, 17,6±0,1, 20,9±0,1, и 23,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0653] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,6 до приблизительно 13,0, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,6 и от приблизительно 20,7 до приблизительно 30,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0654] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,6 до приблизительно 13,0, от

приблизительно 13,1 до приблизительно 13,6, от приблизительно 17,4 до приблизительно 17,8 и от приблизительно 20,7 до приблизительно 30,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0655] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,6 до приблизительно 13,0, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,6, от приблизительно 17,4 до приблизительно 17,8, от приблизительно 20,7 до приблизительно 30,1 и от приблизительно 23,8 до приблизительно 24,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0656] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,6 до приблизительно 13,0, от приблизительно 13,1 до приблизительно 13,6, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,8, от приблизительно 17,4 до приблизительно 17,8, от приблизительно 20,7 до приблизительно 30,1 и от приблизительно 23,8 до приблизительно 24,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0657] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,7 до приблизительно 12,9, от приблизительно 13,3 до приблизительно 13,5, от приблизительно 14,5 до приблизительно 14,7, от приблизительно 17,5 до приблизительно 17,7, от приблизительно 20,8 до приблизительно 30,0 и от приблизительно 23,7 до приблизительно 24,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0658] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 12,81, приблизительно 13,39, приблизительно 14,57, приблизительно 17,55, приблизительно 20,85 и приблизительно 23,91 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0659] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 90°C до приблизительно 130°C, от приблизительно 95°C до приблизительно 125°C, от приблизительно 100°C до приблизительно 120°C, от приблизительно 105°C до приблизительно 115°C или от приблизительно 109°C до приблизительно 112°C.

[0660] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 120°C до приблизительно 160°C, от приблизительно 125°C до приблизительно 155°C, от приблизительно 130°C до

приблизительно 150°C, от приблизительно 135°C до приблизительно 145°C или от приблизительно 140°C до приблизительно 142°C.

[0661] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 110,5°C и/или приблизительно 141,0°C.

Соединение 5R в виде свободного основания типа B

[0662] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5R.

[0663] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 5R.

[0664] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 10,2 ± 0,2, 12,5 ± 0,2, 14,0 ± 0,2, 17,8 ± 0,2, 18,8 ± 0,2, 19,3 ± 0,2 и 24,6 ± 0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2 ± 0,1, 12,5 ± 0,1, 14,0 ± 0,1, 17,8 ± 0,1, 18,8 ± 0,1, 19,3 ± 0,1 и 24,6 ± 0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0665] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0666] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0667] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0668] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1,

12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0669] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0670] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0671] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0672] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0673] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0674] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0675] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD,

имеющей шесть пиков, выбранных из значений 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0676] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 10,2±0,2, 12,5±0,2, 14,0±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 19,3±0,2, и 24,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,2±0,1, 12,5±0,1, 14,0±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 19,3±0,1, и 24,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0677] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0 и от приблизительно 18,6 до приблизительно 19,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0678] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,7, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0 и от приблизительно 18,6 до приблизительно 19,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0679] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,7, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,6 до приблизительно 19,0 и приблизительно от приблизительно 19,1 до приблизительно 19,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0680] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,7, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,6 до приблизительно 19,0, от приблизительно 19,1 до приблизительно 19,5 и от приблизительно 24,4 до приблизительно 24,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0681] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 10,0 до приблизительно 10,4, от приблизительно 12,3 до приблизительно 12,7, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,6 до приблизительно 19,0, от приблизительно 19,1 до приблизительно 19,5 и от

приблизительно 24,4 до приблизительно 24,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0682] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 10,1 до приблизительно 10,3, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,6, от приблизительно 13,9 до приблизительно 14,1, от приблизительно 17,7 до приблизительно 17,9, от приблизительно 18,7 до приблизительно 18,9, от приблизительно 19,2 до приблизительно 19,4 и от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0683] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 10,17, приблизительно 12,49, приблизительно 13,97, приблизительно 17,75, приблизительно 18,82, приблизительно 19,34 и приблизительно 24,56 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0684] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 120°C до приблизительно 160°C, от приблизительно 125°C до приблизительно 155°C, от приблизительно 130°C до приблизительно 150°C, от приблизительно 135°C до приблизительно 145°C или от приблизительно 138°C до приблизительно 141°C.

[0685] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 139,5°C.

Соединение 5R в виде свободного основания типа C

[0686] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5R.

[0687] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 5R.

[0688] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0689] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD,

имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0690] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0691] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0692] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0693] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0694] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0695] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0696] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0697] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0698] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0699] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0700] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0701] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0702] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например,

8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0703] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0704] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0705] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0706] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 8,5±0,2, 12,9±0,2, 13,6±0,2, 15,4±0,2, 16,0±0,2, 18,1±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, и 24,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,5±0,1, 12,9±0,1, 13,6±0,1, 15,4±0,1, 16,0±0,1, 18,1±0,1, 21,3±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, и 24,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0707] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,3 до приблизительно 8,7, от приблизительно 12,7 до приблизительно 13,1 и от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0708] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,3 до приблизительно 8,7, от приблизительно 12,7 до приблизительно 13,1, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8 и от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0709] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,3 до приблизительно 8,7, от

приблизительно 12,7 до приблизительно 13,1, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6 и от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0710] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,3 до приблизительно 8,7, от приблизительно 12,7 до приблизительно 13,1, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,3 и от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0711] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,3 до приблизительно 8,7, от приблизительно 12,7 до приблизительно 13,1, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,3, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5 и от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0712] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,3 до приблизительно 8,7, от приблизительно 12,7 до приблизительно 13,1, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,2, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,3, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5 и от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0713] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,3 до приблизительно 8,7, от приблизительно 12,7 до приблизительно 13,1, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,2, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,3, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8 и от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0714] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,3 до приблизительно 8,7, от приблизительно 12,7 до приблизительно 13,1, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 15,8 до

приблизительно 16,2, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,3, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1 и от приблизительно 24,6 до приблизительно 25,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0715] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,4 до приблизительно 8,6, от приблизительно 12,8 до приблизительно 13,0, от приблизительно 13,5 до приблизительно 13,7, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,5, от приблизительно 15,9 до приблизительно 16,1, от приблизительно 18,0 до приблизительно 18,2, от приблизительно 21,2 до приблизительно 21,4, от приблизительно 21,5 до приблизительно 21,7, от приблизительно 22,8 до приблизительно 23,0 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 24,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0716] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 8,48, приблизительно 12,86, приблизительно 13,55, приблизительно 15,41, приблизительно 16,01, приблизительно 18,14, приблизительно 21,32, приблизительно 21,63, приблизительно 22,87 и приблизительно 24,84 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде сульфатной соли типа A

[0717] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сульфатную соль соединения 5R.

[0718] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму сульфатной соли соединения 5R.

[0719] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0720] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0721] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ

(например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0722] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0723] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0724] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0725] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0726] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0727] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0728] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0729] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0730] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0731] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,8±0,2, 8,7±0,2, 14,0±0,2, 16,4±0,2, 23,5±0,2, 25,3±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 8,7±0,1, 14,0±0,1, 16,4±0,1, 23,5±0,1, 25,3±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0732] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2 и от приблизительно 16,2 до приблизительно 16,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0733] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 16,2 до приблизительно 16,6 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0734] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 16,2 до приблизительно 16,6, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с

использованием излучения CuKα.

[0735] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 16,2 до приблизительно 16,6, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0736] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 16,2 до приблизительно 16,6, от приблизительно 23,3 до приблизительно 23,7, от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0737] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,7 до приблизительно 6,9, от приблизительно 8,6 до приблизительно 8,8, от приблизительно 13,9 до приблизительно 14,1, от приблизительно 16,3 до приблизительно 16,5, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,6, от приблизительно 25,2 до приблизительно 25,4 и от приблизительно 26,4 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0738] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,77, приблизительно 8,65, приблизительно 13,95, приблизительно 16,42, приблизительно 23,49, приблизительно 25,29 и приблизительно 26,50 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде гликолятной соли типа A

[0739] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гликолятную соль соединения 5R.

[0740] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гликолятной соли соединения 5R.

[0741] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла

2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0742] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0743] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0744] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0745] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0746] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0747] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0748] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2,

17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0749] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0750] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0751] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0752] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0753] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,5±0,2, 14,1±0,2, 17,8±0,2, 18,9±0,2, 24,7±0,2, 25,7±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 14,1±0,1, 17,8±0,1, 18,9±0,1, 24,7±0,1, 25,7±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0754] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0 и от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0755] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0756] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0757] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1, от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0758] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 13,9 до приблизительно 14,3, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1, от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0759] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,4 до приблизительно 6,6, от приблизительно 14,0 до приблизительно 14,2, от приблизительно 17,7 до приблизительно 17,9, от приблизительно 18,8 до приблизительно 19,0, от приблизительно 24,6 до приблизительно 24,8, от приблизительно 25,6 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,4 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0760] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,52, приблизительно 14,06, приблизительно 17,83, приблизительно 18,94, приблизительно 24,69, приблизительно 25,67 и приблизительно 26,49 градуса угла 2θ, измеренных с

использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде фумаратной соли типа A

[0761] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фумаратную соль соединения 5R.

[0762] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 5R.

[0763] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0764] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0765] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0766] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0767] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0768] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ

(например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0769] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0770] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0771] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0772] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0773] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0774] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0775] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0776] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0777] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,9±0,2, 7,7±0,2, 11,3±0,2, 11,9±0,2, 15,4±0,2, 18,4±0,2, 25,8±0,2, и 26,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,9±0,1, 7,7±0,1, 11,3±0,1, 11,9±0,1, 15,4±0,1, 18,4±0,1, 25,8±0,1, и 26,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0778] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0779] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0780] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0781] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6, от

приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0782] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 11,7 до приблизительно 12,1, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0783] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 11,1 до приблизительно 11,5, от приблизительно 11,7 до приблизительно 12,1, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0784] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,0, от приблизительно 7,6 до приблизительно 7,8, от приблизительно 11,2 до приблизительно 11,4, от приблизительно 11,8 до приблизительно 12,0, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,5, от приблизительно 18,3 до приблизительно 18,5, от приблизительно 25,7 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,4 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0785] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,94, приблизительно 7,66, приблизительно 11,31, приблизительно 11,88, приблизительно 15,40, приблизительно 18,41, приблизительно 25,84 и приблизительно 26,47 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде гиппуратной соли типа A

[0786] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гиппуратную соль соединения 5R.

[0787] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гиппуратной соли соединения 5R.

[0788] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений

6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0789] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0790] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0791] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0792] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0793] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0794] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,5 ± 0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0795] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0796] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0797] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0798] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0799] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0800] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,5±0,2, 9,7±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 19,4±0,2, 23,6±0,2, и 26,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,5±0,1, 9,7±0,1, 11,0±0,1, 13,0±0,1, 19,4±0,1, 23,6±0,1, и 26,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0801] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 12,8 до приблизительно 13,2 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения

CuKα.

[0802] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 12,8 до приблизительно 13,2, от приблизительно 19,2 до приблизительно 19,6 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0803] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 12,8 до приблизительно 13,2, от приблизительно 19,2 до приблизительно 19,6, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0804] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 12,8 до приблизительно 13,2, от приблизительно 19,2 до приблизительно 19,6, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0805] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,3 до приблизительно 6,7, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 10,8 до приблизительно 11,2, от приблизительно 12,8 до приблизительно 13,2, от приблизительно 19,2 до приблизительно 19,6, от приблизительно 23,4 до приблизительно 23,8 и от приблизительно 25,9 до приблизительно 26,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0806] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,4 до приблизительно 6,6, от приблизительно 9,6 до приблизительно 9,8, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,1, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,1, от приблизительно 19,3 до приблизительно 19,5, от приблизительно 23,5 до приблизительно 23,7 и от приблизительно 26,0 до приблизительно 26,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0807] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гиппуратной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,49,

приблизительно 9,70, приблизительно 10,98, приблизительно 12,96, приблизительно 19,44, приблизительно 23,62 и приблизительно 26,07 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде адипатной соли типа A

[0808] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой адипатную соль соединения 5R.

[0809] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму адипатной соли соединения 5R.

[0810] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0811] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0812] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0813] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0814] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0815] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0816] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0817] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0818] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0819] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0820] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0821] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0822] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0823] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0824] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 10,7±0,2, 13,1±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, 21,6±0,2, 22,9±0,2, 24,6±0,2, и 25,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 10,7±0,1, 13,1±0,1, 17,8±0,1, 18,8±0,1, 21,6±0,1, 22,9±0,1, 24,6±0,1, и 25,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0825] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1 и от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0826] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1 и от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0827] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1 и от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0828] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 10,5 до приблизительно 10,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 22,7 до

приблизительно 23,1 и от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0829] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 10,5 до приблизительно 10,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,6 до приблизительно 19,0, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1 и от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0830] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 10,5 до приблизительно 10,9, от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 17,6 до приблизительно 18,0, от приблизительно 18,6 до приблизительно 19,0, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1, от приблизительно 24,4 до приблизительно 24,8 и от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0831] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 10,6 до приблизительно 10,8, от приблизительно 13,0 до приблизительно 13,2, от приблизительно 17,7 до приблизительно 17,9, от приблизительно 18,7 до приблизительно 18,9, от приблизительно 21,5 до приблизительно 21,7, от приблизительно 22,8 до приблизительно 23,0, от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,7 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0832] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 10,66, приблизительно 13,06, приблизительно 17,78, приблизительно 18,84, приблизительно 21,55, приблизительно 22,89, приблизительно 24,55 и приблизительно 25,45 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде гентизатной соли типа A

[0833] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гентизатную соль соединения 5R.

[0834] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гентизатной соли соединения 5R.

[0835] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений

5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0836] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0837] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0838] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0839] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0840] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0841] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0842] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0843] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,3 ± 0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0844] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0845] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0846] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0847] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0848] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и

25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0849] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0850] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0851] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,3±0,2, 7,7±0,2, 8,8±0,2, 9,3±0,2, 15,0±0,2, 16,2±0,2, 17,2±0,2, 21,2±0,2, и 25,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 7,7±0,1, 8,8±0,1, 9,3±0,1, 15,0±0,1, 16,2±0,1, 17,2±0,1, 21,2±0,1, и 25,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0852] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,5 и от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0853] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,5 и от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0854] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,5 и от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0855] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,5, от приблизительно 16,0 до приблизительно 16,4 и от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0856] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,5, от приблизительно 16,0 до приблизительно 16,4, от приблизительно 17,0 до приблизительно 17,4 и от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0857] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,5, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 16,0 до приблизительно 16,4, от приблизительно 17,0 до приблизительно 17,4 и от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0858] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 7,5 до приблизительно 7,9, от приблизительно 8,6 до приблизительно 9,0, от приблизительно 9,1 до приблизительно 9,5, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 16,0 до приблизительно 16,4, от приблизительно 17,0 до приблизительно 17,4, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5 и от приблизительно 25,1 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0859] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,2 до приблизительно 5,4, от приблизительно 7,6 до приблизительно 7,8, от приблизительно 8,7 до приблизительно 8,9, от приблизительно 9,2 до приблизительно 9,4, от приблизительно 14,9 до приблизительно 15,1, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,3, от приблизительно 17,1 до приблизительно 17,3, от приблизительно 21,2 до приблизительно 21,4 и от приблизительно 25,2 до приблизительно 25,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0860] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,25, приблизительно 7,66, приблизительно 8,84, приблизительно 9,34, приблизительно 14,97, приблизительно 16,22, приблизительно 17,15, приблизительно 21,25 и приблизительно 25,26 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде гентизатной соли типа E

[0861] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гентизатную соль соединения 5R.

[0862] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гентизатной соли соединения 5R.

[0863] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0864] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0865] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0866] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0867] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0868] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0869] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0870] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0871] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0872] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0873] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0874] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ

(например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0875] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0876] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0877] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0878] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0879] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,0±0,2, 9,1±0,2, 15,0±0,2, 17,7±0,2, 18,4±0,2, 20,7±0,2, 23,8±0,2, 25,8±0,2, и 26,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,0±0,1, 9,1±0,1, 15,0±0,1, 17,7±0,1, 18,4±0,1, 20,7±0,1, 23,8±0,1, 25,8±0,1, и 26,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0880] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,2, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2 и от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0881] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,2, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2 и от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0882] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,2, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6 и от приблизительно 20,5 до приблизительно 20,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0883] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,2, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6, от приблизительно 20,5 до приблизительно 20,9 и от приблизительно 26,4 до приблизительно 26,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0884] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,2, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 17,5 до приблизительно 17,9, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6, от приблизительно 20,5 до приблизительно 20,9 и от приблизительно 26,4 до приблизительно 26,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0885] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,2, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 17,5 до приблизительно 17,9, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6, от приблизительно 20,5 до приблизительно 20,9, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от приблизительно 26,4 до приблизительно 26,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0886] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,2, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 17,5 до приблизительно 17,9, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,6, от приблизительно 20,5 до приблизительно

20,9, от приблизительно 23,6 до приблизительно 24,0, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от приблизительно 26,4 до приблизительно 26,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0887] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,1, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,2, от приблизительно 14,9 до приблизительно 15,1, от приблизительно 17,6 до приблизительно 17,8, от приблизительно 18,3 до приблизительно 18,5, от приблизительно 20,6 до приблизительно 20,8, от приблизительно 23,7 до приблизительно 23,9, от приблизительно 25,7 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,5 до приблизительно 26,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0888] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,01, приблизительно 9,13, приблизительно 15,02, приблизительно 17,74, приблизительно 18,41, приблизительно 20,72, приблизительно 23,77, приблизительно 25,84 и приблизительно 26,62 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0889] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 160°C и приблизительно 200°C, от приблизительно 165°C до приблизительно 195°C, от приблизительно 170°C до приблизительно 190°C, от приблизительно 174°C до приблизительно 185°C или от приблизительно 178°C до приблизительно 180°C.

[0890] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гентизатной соли соединения 5R) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 179°C.

Соединение 5R в виде бензоатной соли типа A

[0891] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой бензоатную соль соединения 5R.

[0892] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму бензоатной соли соединения 5R.

[0893] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0894] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0895] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0896] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0897] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0898] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0899] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0900] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ

(например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0901] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,2 ± 0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0902] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0903] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0904] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0905] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0906] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0907] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0908] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0909] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,2±0,2, 9,7±0,2, 15,5±0,2, 18,3±0,2, 19,0±0,2, 21,3±0,2, 22,9±0,2, 23,7±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например 5,2±0,1, 9,7±0,1, 15,5±0,1, 18,3±0,1, 19,0±0,1, 21,3±0,1, 22,9±0,1, 23,7±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0910] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0911] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 18,8 до приблизительно 19,2 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0912] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 18,8 до приблизительно 19,2, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0913] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 18,8 до приблизительно 19,2, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0914] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 18,8 до приблизительно 19,2, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0915] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 18,8 до приблизительно 19,2, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1, от приблизительно 23,5 до приблизительно 23,9 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0916] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,5, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,7, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,5, от приблизительно 18,8 до приблизительно 19,2, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5, от приблизительно 22,7 до приблизительно 23,1, от приблизительно 23,5 до приблизительно 23,9 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0917] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,2 до приблизительно 5,4, от приблизительно 9,6 до приблизительно 9,8, от приблизительно 15,4 до приблизительно 15,6, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,4, от приблизительно 18,9 до приблизительно 19,1, от приблизительно 21,2 до приблизительно 21,4, от приблизительно 22,8 до приблизительно 23,0, от приблизительно 23,6 до приблизительно 23,8 и от приблизительно 26,8 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0918] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,28, приблизительно 9,66, приблизительно 15,51, приблизительно 18,25, приблизительно 19,03, приблизительно 21,27, приблизительно 22,91, приблизительно 23,73 и приблизительно 26,93 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде бензоатной соли типа B

[0919] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой бензоатную соль соединения 5R.

[0920] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму бензоатной соли соединения 5R.

[0921] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0922] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0923] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0924] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0925] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0926] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0927] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0928] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0929] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0930] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0931] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 7,9±0,2, 10,1±0,2, 11,7±0,2, 17,2±0,2, 24,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 7,9±0,1, 10,1±0,1, 11,7±0,1, 17,2±0,1, 24,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0932] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 17,0 до приблизительно 17,4, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0933] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,7 до приблизительно 8,1, от приблизительно 17,0 до приблизительно 17,4, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0934] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,7 до приблизительно 8,1, от

приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 17,0 до приблизительно 17,4, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0935] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,7 до приблизительно 8,1, от приблизительно 9,9 до приблизительно 10,3, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 17,0 до приблизительно 17,4, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0936] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,8 до приблизительно 8,0, от приблизительно 10,0 до приблизительно 10,2, от приблизительно 11,6 до приблизительно 11,8, от приблизительно 17,1 до приблизительно 17,3, от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,5 и от приблизительно 25,0 до приблизительно 25,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0937] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 7,90, приблизительно 10,08, приблизительно 11,71, приблизительно 17,19, приблизительно 24,44 и приблизительно 25,13 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде бензоатной соли типа C

[0938] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой бензоатную соль соединения 5R.

[0939] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму бензоатной соли соединения 5R.

[0940] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0941] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0942] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0943] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0944] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0945] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0946] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0947] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0948] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2

градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0949] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0950] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0951] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0952] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0953] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0954] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0955] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0956] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0957] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0958] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,5±0,2, 11,1±0,2, 14,3±0,2, 15,9±0,2, 16,7±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 19,1±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,5±0,1, 11,1±0,1, 14,3±0,1, 15,9±0,1, 16,7±0,1, 17,0±0,1, 17,5±0,1, 19,1±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0959] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,7, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,3 и от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0960] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,7, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,3, от приблизительно 14,1 до приблизительно 14,5 и от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0961] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,7, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,3, от приблизительно 14,1 до приблизительно 14,5, от приблизительно 15,7 до приблизительно 16,1 и от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0962] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,7, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,3, от приблизительно 14,1 до приблизительно 14,5, от приблизительно 15,7 до приблизительно 16,1, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0963] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,7, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,3, от приблизительно 14,1 до приблизительно 14,5, от приблизительно 15,7 до приблизительно 16,1, от приблизительно 18,9 до приблизительно 19,3, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0964] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,7, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,3, от приблизительно 14,1 до приблизительно 14,5, от приблизительно 15,7 до приблизительно 16,1, от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7, от приблизительно 18,9 до приблизительно 19,3, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0965] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,7, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,3, от приблизительно 14,1 до приблизительно 14,5, от приблизительно 15,7 до приблизительно 16,1, от приблизительно 16,8 до приблизительно 17,2, от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7, от приблизительно 18,9 до приблизительно 19,3, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0966] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,3 до приблизительно 5,7, от приблизительно 10,9 до приблизительно 11,3, от приблизительно 14,1 до приблизительно 14,5, от приблизительно 15,7 до приблизительно 16,1, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 16,8 до приблизительно 17,2, от приблизительно 17,3 до приблизительно 17,7, от приблизительно 18,9 до приблизительно 19,3, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,7 до приблизительно

25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0967] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,4 до приблизительно 5,6, от приблизительно 11,0 до приблизительно 11,2, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,4, от приблизительно 15,8 до приблизительно 16,0, от приблизительно 16,6 до приблизительно 16,8, от приблизительно 16,9 до приблизительно 17,1, от приблизительно 17,4 до приблизительно 17,6, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,2, от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,5 и от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0968] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,51, приблизительно 11,10, приблизительно 14,33, приблизительно 15,93, приблизительно 16,74, приблизительно 17,04, приблизительно 17,45, приблизительно 19,14, приблизительно 24,44 и приблизительно 24,86 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде бензоатной соли типа E

[0969] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой бензоатную соль соединения 5R.

[0970] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму бензоатной соли соединения 5R.

[0971] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1, 15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0972] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1, 15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0973] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1, 15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0974] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1,

15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0975] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1, 15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0976] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1, 15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0977] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1, 15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0978] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1, 15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0979] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,7±0,2, 6,2±0,2, 12,6±0,2, 15,4±0,2, и 25,1±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 6,2±0,1, 12,6±0,1, 15,4±0,1, и 25,1±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0980] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0981] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0982] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от

приблизительно 6,1 до приблизительно 6,5, от приблизительно 12,4 до приблизительно 12,8, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,6 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0983] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,6 до приблизительно 5,8, от приблизительно 6,2 до приблизительно 6,4, от приблизительно 12,5 до приблизительно 12,7, от приблизительно 15,3 до приблизительно 15,5 и от приблизительно 25,0 до приблизительно 25,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[0984] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,69, приблизительно 6,25, приблизительно 12,57, приблизительно 15,36 и приблизительно 25,11 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 5R в виде бензоатной соли типа F

[0985] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой бензоатную соль соединения 5R.

[0986] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму бензоатной соли соединения 5R.

[0987] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0988] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0989] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0990] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2,

16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0991] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0992] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0993] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0994] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0995] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,1 ± 0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0996] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,1 ± 0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[0997] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,1 ± 0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0998] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[0999] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01000] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01001] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01002] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01003] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,1±0,2, 12,3±0,2, 16,3±0,2, 18,3±0,2, 21,2±0,2, 22,2±0,2, 23,1±0,2, 24,4±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,1±0,1, 12,3±0,1, 16,3±0,1, 18,3±0,1, 21,2±0,1, 22,2±0,1, 23,1±0,1, 24,4±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) ,

измеренных с использованием излучения CuKα.

[01004] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,3, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5 и от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01005] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,3, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5 и от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01006] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,3, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,5 и от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01007] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,3, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,5, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01008] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,3, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,5, от приблизительно 21,0 до приблизительно 21,4, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01009] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,3, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,5, от приблизительно 21,0 до приблизительно 21,4, от приблизительно 22,9 до приблизительно 23,3, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса

угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01010] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,3, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,5, от приблизительно 16,1 до приблизительно 16,5, от приблизительно 18,1 до приблизительно 18,5, от приблизительно 21,0 до приблизительно 21,4, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,4, от приблизительно 22,9 до приблизительно 23,3, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01011] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,0 до приблизительно 6,2, от приблизительно 12,2 до приблизительно 12,4, от приблизительно 16,2 до приблизительно 16,4, от приблизительно 18,2 до приблизительно 18,4, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,3, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,3, от приблизительно 23,0 до приблизительно 23,2, от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,5 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01012] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма бензоатной соли соединения 5R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,08, приблизительно 12,29, приблизительно 16,27, приблизительно 18,34, приблизительно 21,22, приблизительно 22,16, приблизительно 23,10, приблизительно 24,41 и приблизительно 26,25 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01013] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5S, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[01014] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 5S.

[01015] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 5S.

[01016] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 5S.

[01017] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 5S.

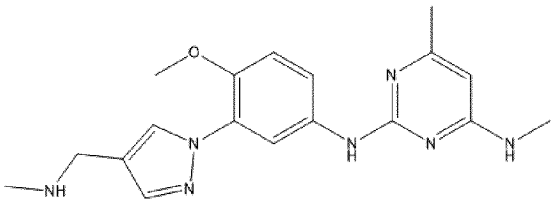
[01018] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 5S.

[01019] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 5S.

[01020] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 5S.

Соединение 6

[01021] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой



(соединение 6), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[01022] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 6.

[01023] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 6.

[01024] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 6 представляет собой ангидрид.

[01025] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 6.

[01026] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 6.

[01027] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли соединения 6 представляет собой ангидрид.

[01028] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 6.

Соединение 6 в виде свободного основания типа A

[01029] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 6.

[01030] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 6.

[01031] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01032] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01033] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01034] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01035] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01036] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01037] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01038] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с

использованием излучения CuKα.

[01039] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01040] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01041] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01042] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01043] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01044] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2, 24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01045] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 4,5±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,5±0,2, 15,3±0,2, 18,1±0,2,

24,3±0,2, и 25,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 9,7±0,1, 10,5±0,1, 13,5±0,1, 15,3±0,1, 18,1±0,1, 24,3±0,1, и 25,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01046] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 13,3 до приблизительно 13,7 и от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01047] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 13,3 до приблизительно 13,7 и от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01048] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 13,3 до приблизительно 13,7 и от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01049] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 13,3 до приблизительно 13,7, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,3 и от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01050] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 13,3 до приблизительно 13,7, от приблизительно 15,1 до приблизительно 15,5, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,3 и от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01051] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 13,3 до приблизительно 13,7, от приблизительно 15,1 до

приблизительно 15,5, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,3, от приблизительно 24,1 до приблизительно 24,5 и от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01052] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,4 до приблизительно 4,6, от приблизительно 9,6 до приблизительно 9,8, от приблизительно 10,4 до приблизительно 10,6, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,6, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,4, от приблизительно 18,0 до приблизительно 18,2, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,4 и от приблизительно 25,7 до приблизительно 25,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01053] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 4R) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 4,50, приблизительно 9,67, приблизительно 10,47, приблизительно 13,49, приблизительно 15,31, приблизительно 18,05, приблизительно 24,33 и приблизительно 25,77 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01054] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 175°C до приблизительно 215°C, от приблизительно 180°C до приблизительно 210°C, от приблизительно 185°C до приблизительно 205°C, от приблизительно 190°C до приблизительно 200°C или от приблизительно 192°C до приблизительно 195°C.

[01055] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 200°C и приблизительно 240°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 235°C, от приблизительно 210°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 214°C до приблизительно 225°C или от приблизительно 216°C до приблизительно 219°C.

[01056] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 193,6°C и/или приблизительно 217,6°C.

Соединение 6 в виде гидрохлоридной соли типа A

[01057] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 6.

[01058] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой

кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 6.

[01059] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01060] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01061] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01062] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01063] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01064] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и

27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01065] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01066] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01067] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01068] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,3 ± 0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01069] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,3 ± 0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01070] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,3 ± 0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла

2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01071] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01072] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01073] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01074] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01075] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01076] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01077] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,3±0,2, 9,9±0,2, 10,8±0,2, 11,5±0,2, 19,7±0,2, 21,5±0,2, 24,1±0,2, 25,1±0,2, 27,1±0,2, и 27,6±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 9,9±0,1, 10,8±0,1, 11,5±0,1, 19,7±0,1, 21,5±0,1, 24,1±0,1, 25,1±0,1, 27,1±0,1, и 27,6±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01078] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 10,6 до приблизительно 11,0 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01079] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 10,6 до приблизительно 11,0, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01080] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 10,6 до приблизительно 11,0, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,3 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01081] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 10,6 до приблизительно 11,0, от приблизительно 11,3 до приблизительно 11,7, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,3 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01082] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 10,6 до приблизительно 11,0, от приблизительно 11,3 до приблизительно 11,7, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,3, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,3 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01083] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 10,6 до приблизительно 11,0, от приблизительно 11,3 до приблизительно 11,7, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,3, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,3 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01084] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 10,6 до приблизительно 11,0, от приблизительно 11,3 до приблизительно 11,7, от приблизительно 21,3 до приблизительно 21,7, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,3, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,3 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01085] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,0 до приблизительно 5,4, от приблизительно 9,7 до приблизительно 10,1, от приблизительно 10,6 до приблизительно 11,0, от приблизительно 11,3 до приблизительно 11,7, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,9, от приблизительно 21,3 до приблизительно 21,7, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,3, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 26,9 до приблизительно 27,3 и от приблизительно 27,4 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01086] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,1 до приблизительно 5,3, от приблизительно 9,8 до приблизительно 10,0, от приблизительно 10,7 до приблизительно 10,9, от приблизительно 11,4 до приблизительно 11,6, от приблизительно 19,6 до приблизительно 19,8, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,6, от приблизительно 24,0 до приблизительно 24,2, от приблизительно 25,0 до приблизительно 25,2, от приблизительно 27,0 до приблизительно 27,2 и от приблизительно 27,5 до приблизительно 27,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01087] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,24, приблизительно 9,85, приблизительно 10,75, приблизительно 11,48, приблизительно 19,67, приблизительно 21,48, приблизительно 24,09, приблизительно 25,12, приблизительно

27,05 и приблизительно 27,62 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01088] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 140°C до приблизительно 180°C, от приблизительно 145°C до приблизительно 175°C, от приблизительно 150°C до приблизительно 170°C, от приблизительно 155°C до приблизительно 165°C или от приблизительно 159°C до приблизительно 160°C.

[01089] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 190°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 215°C или от приблизительно 207°C до приблизительно 208°C.

[01090] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 195°C до приблизительно 235°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 210°C до приблизительно 220°C или от приблизительно 216°C до приблизительно 218°C.

[01091] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 260°C до приблизительно 300°C, от приблизительно 265°C до приблизительно 295°C, от приблизительно 270°C до приблизительно 290°C, от приблизительно 275°C до приблизительно 285°C или от приблизительно 277°C до приблизительно 279°C.

[01092] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 159,5°C, приблизительно 207,3°C, приблизительно 216,9°C и/или приблизительно 278,1°C.

Соединение 6 в виде гликолятной соли типа A

[01093] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гликолятную соль соединения 6.

[01094] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гликолятной соли соединения 6.

[01095] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01096] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01097] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01098] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01099] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01100] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,7 ± 0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01101] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например,

5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01102] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01103] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01104] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01105] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01106] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01107] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01108] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01109] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,7±0,2, 7,0±0,2, 10,3±0,2, 15,1±0,2, 16,1±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, и 27,7±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,7±0,1, 7,0±0,1, 10,3±0,1, 15,1±0,1, 16,1±0,1, 21,6±0,1, 25,8±0,1, и 27,7±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01110] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,2 и от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01111] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,2, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0, от приблизительно 27,5 до приблизительно 27,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01112] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,2, от приблизительно 10,1 до приблизительно 10,5, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0, от приблизительно 27,5 до приблизительно 27,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01113] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,2, от приблизительно 10,1 до приблизительно 10,5, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от приблизительно 27,5 до приблизительно 27,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01114] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,2, от приблизительно 10,1 до приблизительно 10,5, от приблизительно 14,9 до приблизительно 15,3, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от

приблизительно 27,5 до приблизительно 27,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01115] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,5 до приблизительно 5,9, от приблизительно 6,8 до приблизительно 7,2, от приблизительно 10,1 до приблизительно 10,5, от приблизительно 14,9 до приблизительно 15,3, от приблизительно 15,9 до приблизительно 16,3, от приблизительно 21,4 до приблизительно 21,8, от приблизительно 25,6 до приблизительно 26,0 и от приблизительно 27,5 до приблизительно 27,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01116] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,6 до приблизительно 5,8, от приблизительно 6,9 до приблизительно 7,1, от приблизительно 10,2 до приблизительно 10,4, от приблизительно 15,0 до приблизительно 15,2, от приблизительно 16,0 до приблизительно 16,2, от приблизительно 21,5 до приблизительно 21,7, от приблизительно 25,7 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 27,6 до приблизительно 27,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01117] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гликолятной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,71, приблизительно 7,04, приблизительно 10,25, приблизительно 15,12, приблизительно 16,07, приблизительно 21,64, приблизительно 25,79 и приблизительно 27,68 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

Соединение 6 в виде адипатной соли типа A

[01118] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой адипатную соль соединения 6.

[01119] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму адипатной соли соединения 6.

[01120] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01121] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ)

, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01122] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01123] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01124] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01125] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01126] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01127] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01128] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2,

14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01129] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01130] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01131] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01132] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01133] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01134] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,8±0,2, 7,8±0,2, 10,5±0,2, 11,3±0,2, 14,4±0,2, 24,6±0,2, 25,6±0,2, и 26,3±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,8±0,1, 7,8±0,1, 10,5±0,1, 11,3±0,1, 14,4±0,1, 24,6±0,1, 25,6±0,1, и 26,3±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01135] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,6 до приблизительно 8,0, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01136] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,6 до приблизительно 8,0, от приблизительно 11,1 до приблизительно 11,5, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01137] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,6 до приблизительно 8,0, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 11,1 до приблизительно 11,5, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01138] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 7,6 до приблизительно 8,0, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 11,1 до приблизительно 11,5, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01139] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,6 до приблизительно 6,0, от приблизительно 7,6 до приблизительно 8,0, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 11,1 до приблизительно 11,5, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01140] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,6 до приблизительно 6,0, от приблизительно 7,6 до приблизительно 8,0, от приблизительно 10,3 до приблизительно 10,7, от приблизительно 11,1 до приблизительно 11,5, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 24,4 до приблизительно 24,8, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,1 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01141] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 5,9, от приблизительно 7,7 до приблизительно 7,9, от приблизительно 10,4 до приблизительно 10,6, от приблизительно 11,2 до приблизительно 11,4, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,5, от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,7, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01142] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,82, приблизительно 7,76, приблизительно 10,51, приблизительно 11,26, приблизительно 14,35, приблизительно 24,63, приблизительно 25,59 и приблизительно 26,28 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01143] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 75°C до приблизительно 115°C, от приблизительно 80°C до приблизительно 110°C, от приблизительно 85°C до приблизительно 105°C, от приблизительно 90°C до приблизительно 100°C или от приблизительно 96°C до приблизительно 97°C.

[01144] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 150°C до приблизительно 190°C, от приблизительно 155°C до приблизительно 185°C, от приблизительно 160°C до приблизительно 180°C, от приблизительно 165°C до приблизительно 175°C или от приблизительно 171°C до приблизительно 173°C.

[01145] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 175°C до приблизительно 215°C, от приблизительно 180°C до приблизительно 210°C, от приблизительно 185°C до приблизительно 205°C, от приблизительно 190°C до приблизительно 200°C или от приблизительно 194°C до приблизительно 196°C.

[01146] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 96,5°C, приблизительно 172,2°C и/или приблизительно 195,2°C.

Соединение 6 в виде адипатной соли типа B

[01147] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой адипатную соль соединения 6.

[01148] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму адипатной соли соединения 6.

[01149] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01150] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01151] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01152] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01153] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01154] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01155] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01156] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01157] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01158] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01159] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01160] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01161] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например,

5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01162] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01163] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01164] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01165] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01166] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01167] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,3±0,2, 6,0±0,2, 8,1±0,2, 11,6±0,2, 11,9±0,2, 14,7±0,2, 21,6±0,2, 24,0±0,2, 25,5±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 5,3±0,1, 6,0±0,1, 8,1±0,1, 11,6±0,1, 11,9±0,1, 14,7±0,1, 21,6±0,1, 24,0±0,1, 25,5±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01168] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01169] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7, от приблизительно 11,8 до приблизительно 12,0 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01170] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7, от приблизительно 11,8 до приблизительно 12,0 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01171] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,2 до приблизительно 5,3, от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7, от приблизительно 11,8 до приблизительно 12,0 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01172] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,2 до приблизительно 5,3, от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7, от приблизительно 11,8 до приблизительно 12,0, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,1 и от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01173] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,2 до приблизительно 5,3, от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7, от приблизительно 11,8 до приблизительно 12,0, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,1, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01174] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,2 до приблизительно 5,3, от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7, от приблизительно 11,8 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,6 до приблизительно 14,8, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,1, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01175] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,2 до приблизительно 5,3, от приблизительно 5,9 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7, от приблизительно 11,8 до приблизительно 12,0, от приблизительно 14,6 до приблизительно 14,8, от приблизительно 21,5 до приблизительно 21,7, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,1, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,6 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01176] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,28, приблизительно 5,96, приблизительно 8,11, приблизительно 11,59, приблизительно 11,91, приблизительно 14,73, приблизительно 21,58, приблизительно 24,00, приблизительно 25,53 и приблизительно 26,36 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

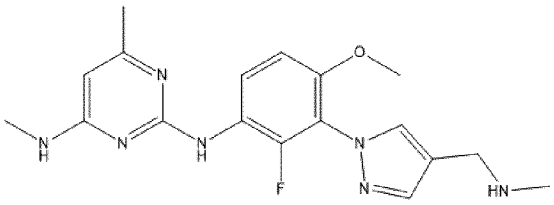
[01177] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 140°C до приблизительно 180°C, от приблизительно 145°C до приблизительно 175°C, от приблизительно 150°C до приблизительно 170°C, от приблизительно 155°C до приблизительно 165°C или от приблизительно 159°C до приблизительно 160°C.

[01178] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 170°C до приблизительно 210°C, от приблизительно 175°C до приблизительно 205°C, от приблизительно 180°C до приблизительно 200°C, от приблизительно 185°C до приблизительно 195°C или от приблизительно 191°C до приблизительно 193°C.

[01179] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма адипатной соли соединения 6) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 159,5°C и/или

приблизительно 191,9°C.

Соединение 7

[01180] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой  (соединение 7), его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую соль таутомера.

[01181] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение 7.

[01182] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму соединения 7.

[01183] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма соединения 7 представляет собой ангидрид.

[01184] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения 7.

[01185] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фармацевтически приемлемой соли соединения 7.

[01186] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли соединения 7 представляет собой ангидрид.

[01187] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль соединения 7.

Соединение 7 в виде гидрохлоридной соли типа A

[01188] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 7.

[01189] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 7.

[01190] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01191] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений

6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01192] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01193] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01194] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01195] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01196] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01197] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01198] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01199] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01200] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01201] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01202] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01203] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2,

12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01204] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01205] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01206] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01207] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01208] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 6,8±0,2, 9,4±0,2, 12,1±0,2, 14,5±0,2, 15,0±0,2, 18,7±0,2, 24,2±0,2, 25,1±0,2, 25,6±0,2, и 26,8±0,2 градуса угла 2θ (например, 6,8±0,1, 9,4±0,1, 12,1±0,1, 14,5±0,1, 15,0±0,1, 18,7±0,1, 24,2±0,1, 25,1±0,1, 25,6±0,1, и 26,8±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01209] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,6 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01210] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,6 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01211] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,6 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01212] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,6 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01213] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 24,0 до приблизительно 24,4, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,6 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01214] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 11,9 до приблизительно 12,3, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 24,0 до приблизительно 24,4, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,6 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01215] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 11,9 до приблизительно 12,3, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от

приблизительно 18,5 до приблизительно 18,9, от приблизительно 24,0 до приблизительно 24,4, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,6 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01216] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,6 до приблизительно 7,0, от приблизительно 9,2 до приблизительно 9,6, от приблизительно 11,9 до приблизительно 12,3, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 14,8 до приблизительно 15,2, от приблизительно 18,5 до приблизительно 18,9, от приблизительно 24,0 до приблизительно 24,4, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,4 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,6 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01217] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 6,7 до приблизительно 6,9, от приблизительно 9,3 до приблизительно 9,5, от приблизительно 12,0 до приблизительно 12,2, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,6, от приблизительно 14,9 до приблизительно 15,1, от приблизительно 18,6 до приблизительно 18,8, от приблизительно 24,1 до приблизительно 24,3, от приблизительно 25,0 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,7 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 26,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01218] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 6,8, приблизительно 9,4, приблизительно 12,1, приблизительно 14,5, приблизительно 15,0, приблизительно 18,7, приблизительно 24,2, приблизительно 25,1, приблизительно 25,6 и приблизительно 26,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01219] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 55°C до приблизительно 95°C, от приблизительно 60°C до приблизительно 90°C, от приблизительно 65°C до приблизительно 85°C, от приблизительно 70°C до приблизительно 80°C или от приблизительно 76°C до приблизительно 78°C.

[01220] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием

дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 110°C до приблизительно 150°C, от приблизительно 115°C до приблизительно 145°C, от приблизительно 120°C до приблизительно 140°C, от приблизительно 125°C до приблизительно 135°C или от приблизительно 127°C до приблизительно 129°C.

[01221] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 150°C до приблизительно 190°C, от приблизительно 155°C до приблизительно 185°C, от приблизительно 160°C до приблизительно 180°C, от приблизительно 165°C до приблизительно 175°C или от приблизительно 169°C до приблизительно 171°C.

[01222] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 190°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 215°C или от приблизительно 209°C до приблизительно 211°C.

[01223] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 210°C до приблизительно 250°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 245°C, от приблизительно 220°C до приблизительно 240°C, от приблизительно 225°C до приблизительно 235°C или от приблизительно 231°C до приблизительно 233°C.

[01224] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 77,3°C, приблизительно 128,2°C, приблизительно 170,2°C, приблизительно 210,6°C и/или приблизительно 231,7°C.

Соединение 7 в виде гидрохлоридной соли типа B

[01225] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой гидрохлоридную соль соединения 7.

[01226] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 7.

[01227] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ

(например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01228] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01229] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01230] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01231] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01232] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01233] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01234] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется

спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01235] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01236] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01237] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01238] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01239] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 5,9±0,2, 8,3±0,2, 10,0±0,2, 11,7±0,2, 21,9±0,2, 25,1±0,2, и 26,9±0,2 градуса угла 2θ (например, от 5,9±0,1, 8,3±0,1, 10,0±0,1, 11,7±0,1, 21,9±0,1, 25,1±0,1, и 26,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01240] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,8 до приблизительно 10,2 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01241] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,8 до приблизительно 10,2 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01242] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,8 до приблизительно 10,2, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01243] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,8 до приблизительно 10,2, от приблизительно 21,7 до приблизительно 22,1, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01244] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,7 до приблизительно 6,1, от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,5, от приблизительно 9,8 до приблизительно 10,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 21,7 до приблизительно 22,1, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,7 до приблизительно 27,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01245] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 5,8 до приблизительно 6,0, от приблизительно 8,2 до приблизительно 8,4, от приблизительно 9,9 до приблизительно 10,1, от приблизительно 11,6 до приблизительно 11,8, от приблизительно 21,8 до приблизительно 22,0, от приблизительно 25,0 до приблизительно 25,2 и от приблизительно 26,8 до приблизительно 27,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01246] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 5,9, приблизительно 8,3, приблизительно 10,0, приблизительно 11,7, приблизительно 21,9, приблизительно 25,1

и приблизительно 26,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01247] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 70°C до приблизительно 110°C, от приблизительно 75°C до приблизительно 105°C, от приблизительно 80°C до приблизительно 100°C, от приблизительно 85°C до приблизительно 95°C или от приблизительно 87°C до приблизительно 89°C.

[01248] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 100°C до приблизительно 140°C, от приблизительно 105°C до приблизительно 135°C, от приблизительно 110°C до приблизительно 130°C, от приблизительно 115°C до приблизительно 125°C или от приблизительно 118°C до приблизительно 120°C.

[01249] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 190°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 215°C или от приблизительно 208°C до приблизительно 210°C.

[01250] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма гидрохлоридной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 87,8°C, приблизительно 118,6°C и/или приблизительно 208,7°C.

Соединение 7 в виде оксалатной соли типа A

[01251] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой оксалатную соль соединения 7.

[01252] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму оксалатной соли соединения 7.

[01253] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01254] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01255] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01256] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01257] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01258] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01259] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01260] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01261] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01262] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01263] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01264] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01265] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 4,5±0,2, 8,7±0,2, 9,1±0,2, 9,7±0,2, 13,8±0,2, 24,9±0,2, и 25,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,5±0,1, 8,7±0,1, 9,1±0,1, 9,7±0,1, 13,8±0,1, 24,9±0,1, и 25,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01266] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9 и от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01267] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3 и от приблизительно 13,6 до приблизительно 13,8 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01268] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 13,6 до приблизительно 13,8 и от приблизительно 25,2 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01269] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 9,4 до приблизительно 9,9, от приблизительно 13,6 до приблизительно 13,8 и от приблизительно 25,2 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01270] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,7, от приблизительно 8,5 до приблизительно 8,9, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,3, от приблизительно 9,4 до приблизительно 9,9, от приблизительно 13,6 до приблизительно 13,8, от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 и от приблизительно 25,2 до приблизительно 25,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01271] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,4 до приблизительно 4,6, от приблизительно 8,6 до приблизительно 8,8, от приблизительно 9,0 до приблизительно 9,2, от приблизительно 9,6 до приблизительно 9,8, от приблизительно 13,7 до приблизительно 13,9, от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,0 и от приблизительно 25,3 до приблизительно 25,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01272] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 4,5, приблизительно 8,7, приблизительно 9,1, приблизительно 9,7, приблизительно 13,8, приблизительно 24,9 и приблизительно 25,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01273] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 125°C до приблизительно 165°C, от приблизительно 130°C до приблизительно 160°C, от приблизительно 135°C до приблизительно 155°C, от приблизительно 140°C до приблизительно 150°C или от приблизительно 143°C до приблизительно 145°C.

[01274] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 190°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 215°C или от приблизительно 210°C до приблизительно 212°C.

[01275] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 190°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 215°C или от приблизительно 208°C до приблизительно 210°C.

[01276] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма оксалатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 144,2°C, приблизительно 211,2°C и/или приблизительно 208,7°C.

Соединение 7 в виде сульфатной соли типа A

[01277] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой сульфатную соль соединения 7.

[01278] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму сульфатной соли соединения 7.

[01279] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) измеренных с использованием излучения CuKα.

[01280] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) измеренных с использованием излучения CuKα.

[01281] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2,

17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01282] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01283] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01284] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01285] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01286] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01287] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01288] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере десять пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01289] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) измеренных с использованием излучения CuKα.

[01290] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений от 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01291] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01292] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения

CuKα.

[01293] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01294] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01295] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01296] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01297] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01298] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей десять пиков, выбранных из значений 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла

2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01299] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 13,1±0,2, 15,8±0,2, 17,9±0,2, 18,0±0,2, 18,9±0,2, 19,2±0,2, 19,7±0,2, 23,8±0,2, 25,1±0,2, 25,7±0,2, и 26,4±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,1±0,1, 15,8±0,1, 17,9±0,1, 18,0±0,1, 18,9±0,1, 19,2±0,1, 19,7±0,1, 23,8±0,1, 25,1±0,1, 25,7±0,1, и 26,4±0,1 градуса угла 2θ) измеренных с использованием излучения CuKα.

[01300] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01301] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,7 до приблизительно 18,1, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01302] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,7 до приблизительно 18,1, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01303] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,7 до приблизительно 18,1, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,9, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01304] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,7 до приблизительно 18,1, от приблизительно 17,8 до приблизительно 18,2, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,9, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с

использованием излучения CuKα.

[01305] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,7 до приблизительно 18,1, от приблизительно 17,8 до приблизительно 18,2, от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,9, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01306] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,7 до приблизительно 18,1, от приблизительно 17,8 до приблизительно 18,2, от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,9, от приблизительно 23,6 до приблизительно 24,0, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01307] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,7 до приблизительно 18,1, от приблизительно 17,8 до приблизительно 18,2, от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,9, от приблизительно 23,6 до приблизительно 24,0, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01308] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 12,9 до приблизительно 13,3, от приблизительно 15,6 до приблизительно 16,0, от приблизительно 17,7 до приблизительно 18,1, от приблизительно 17,8 до приблизительно 18,2, от приблизительно 18,7 до приблизительно 19,1, от приблизительно 19,0 до приблизительно 19,4, от приблизительно 19,5 до приблизительно 19,9, от приблизительно 23,6 до приблизительно 24,0, от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,3, от приблизительно 25,5 до приблизительно 25,9 и от приблизительно 26,2 до приблизительно 26,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01309] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 13,0 до приблизительно 13,2, от

приблизительно 15,7 до приблизительно 15,9, от приблизительно 17,8 до приблизительно 18,0, от приблизительно 17,9 до приблизительно 18,1, от приблизительно 18,8 до приблизительно 19,0, от приблизительно 19,1 до приблизительно 19,3, от приблизительно 19,6 до приблизительно 19,8, от приблизительно 23,7 до приблизительно 23,9, от приблизительно 25,0 до приблизительно 25,2, от приблизительно 25,6 до приблизительно 25,8 и от приблизительно 26,3 до приблизительно 26,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01310] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 13,1, приблизительно 15,8, приблизительно 17,9, приблизительно 18,0, приблизительно 18,9, приблизительно 19,2, приблизительно 19,7, приблизительно 23,8, приблизительно 25,1, приблизительно 25,7 и приблизительно 26,4 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01311] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 95°C до приблизительно 135°C, от приблизительно 100°C до приблизительно 130°C, от приблизительно 105°C до приблизительно 125°C, от приблизительно 110°C до приблизительно 120°C или от приблизительно 113°C до приблизительно 115°C.

[01312] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 130°C до приблизительно 170°C, от приблизительно 135°C до приблизительно 165°C, от приблизительно 140°C до приблизительно 160°C, от приблизительно 145°C до приблизительно 155°C или от приблизительно 151°C до приблизительно 153°C.

[01313] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 165°C до приблизительно 205°C, от приблизительно 170°C до приблизительно 200°C, от приблизительно 175°C до приблизительно 195°C, от приблизительно 180°C до приблизительно 190°C или от приблизительно 184°C до приблизительно 186°C.

[01314] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма сульфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 113,4°C, приблизительно 152,1°C и/или приблизительно 185,3°C.

Соединение 7 в виде фосфатной соли типа A

[01315] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фосфатную соль соединения 7.

[01316] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фосфатной соли соединения 7.

[01317] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01318] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01319] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01320] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01321] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01322] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 13,8 ± 0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01323] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01324] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01325] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01326] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01327] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 13,8±0,2, 14,4±0,2, 15,3±0,2, 16,8±0,2, 24,1±0,2, и 25,0±0,2 градуса угла 2θ (например, 13,8±0,1, 14,4±0,1, 15,3±0,1, 16,8±0,1, 24,1±0,1, и 25,0±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01328] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,3 и от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01329] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 13,6 до приблизительно 14,0, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,3 и от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01330] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 13,6 до приблизительно 14,0, от

приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 15,1 до приблизительно 15,5, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,3 и от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01331] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 13,6 до приблизительно 14,0, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 15,1 до приблизительно 15,5, от приблизительно 16,6 до приблизительно 17,0, от приблизительно 23,9 до приблизительно 24,3 и от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,2 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01332] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 13,7 до приблизительно 13,9, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,5, от приблизительно 15,2 до приблизительно 15,4, от приблизительно 16,7 до приблизительно 16,9, от приблизительно 24,0 до приблизительно 24,2 и от приблизительно 24,9 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01333] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 13,8, приблизительно 14,4, приблизительно 15,3, приблизительно 16,8, приблизительно 24,1 и приблизительно 25,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01334] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 55°C до приблизительно 95°C, от приблизительно 60°C до приблизительно 90°C, от приблизительно 65°C до приблизительно 85°C, от приблизительно 70°C до приблизительно 80°C или от приблизительно 76°C до приблизительно 78°C.

[01335] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 90°C до приблизительно 130°C, от приблизительно 95°C до приблизительно 125°C, от приблизительно 100°C до приблизительно 120°C, от приблизительно 105°C до приблизительно 115°C или от приблизительно 109°C до приблизительно 111°C.

[01336] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 120°C до

приблизительно 160°C, от приблизительно 125°C до приблизительно 155°C, от приблизительно 130°C до приблизительно 150°C, от приблизительно 135°C до приблизительно 145°C или от приблизительно 139°C до приблизительно 141°C.

[01337] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 165°C до приблизительно 205°C, от приблизительно 170°C до приблизительно 200°C, от приблизительно 175°C до приблизительно 195°C, от приблизительно 180°C до приблизительно 190°C или от приблизительно 183°C до приблизительно 185°C.

[01338] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 190°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 215°C или от приблизительно 209°C до приблизительно 211°C.

[01339] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фосфатной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 76,7°C, приблизительно 110,0°C, приблизительно 140,3°C, приблизительно 183,8°C и/или приблизительно 209,4°C.

Соединение 7 в виде фумаратной соли типа A

[01340] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фумаратную соль соединения 7.

[01341] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 7.

[01342] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01343] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01344] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01345] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01346] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01347] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01348] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01349] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01350] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1,

9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01351] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01352] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01353] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01354] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01355] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01356] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01357] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01358] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 8,2±0,2, 9,0±0,2, 11,6±0,2, 14,4±0,2, 16,6±0,2, 20,7±0,2, 21,1±0,2, 22,2±0,2, и 24,5±0,2 градуса угла 2θ (например, 8,2±0,1, 9,0±0,1, 11,6±0,1, 14,4±0,1, 16,6±0,1, 20,7±0,1, 21,1±0,1, 22,2±0,1, и 24,5±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01359] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 11,4 до приблизительно 11,8, от приблизительно 20,9 до приблизительно 21,3 и от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01360] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 11,4 до приблизительно 11,8, от приблизительно 16,4 до приблизительно 16,8, от приблизительно 20,9 до приблизительно 21,3 и от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01361] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 11,4 до приблизительно 11,8, от приблизительно 16,4 до приблизительно 16,8, от приблизительно 20,9 до приблизительно 21,3, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,4 и от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01362] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 11,4 до приблизительно 11,8, от приблизительно 16,4 до приблизительно 16,8, от приблизительно 20,5 до приблизительно 20,9, от приблизительно 20,9 до приблизительно 21,3, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,4 и от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01363] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,4 до приблизительно 11,8, от приблизительно 16,4 до приблизительно 16,8, от приблизительно 20,5 до приблизительно 20,9, от приблизительно 20,9 до приблизительно 21,3, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,4 и от

приблизительно 24,3 до приблизительно 24,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01364] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,4, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,4 до приблизительно 11,8, от приблизительно 16,4 до приблизительно 16,8, от приблизительно 20,5 до приблизительно 20,9, от приблизительно 20,9 до приблизительно 21,3, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,4 и от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01365] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,0 до приблизительно 8,4, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,4 до приблизительно 11,8, от приблизительно 14,2 до приблизительно 14,6, от приблизительно 16,4 до приблизительно 16,8, от приблизительно 20,5 до приблизительно 20,9, от приблизительно 20,9 до приблизительно 21,3, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,4 и от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,7 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01366] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 8,1 до приблизительно 8,3, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,1, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,7, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,5, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,7, от приблизительно 20,6 до приблизительно 20,8, от приблизительно 21,0 до приблизительно 21,2, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,3 и от приблизительно 24,4 до приблизительно 24,6 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01367] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 8,2, приблизительно 9,0, приблизительно 11,6, приблизительно 14,4, приблизительно 16,6, приблизительно 20,7, приблизительно 21,1, приблизительно 22,2 и приблизительно 24,5 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01368] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 210°C до приблизительно 250°C, от приблизительно 215°C до приблизительно 245°C, от приблизительно 220°C до приблизительно 240°C, от приблизительно 225°C до

приблизительно 235°C или от приблизительно 230°C до приблизительно 232°C.

[01369] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 231,0°C.

Соединение 7 в виде фумаратной соли типа B

[01370] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фумаратную соль соединения 7.

[01371] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 7.

[01372] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01373] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01374] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01375] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01376] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01377] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01378] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01379] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере восемь пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01380] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере девять пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01381] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 4,4 ± 0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01382] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 4,4 ± 0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01383] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 4,4 ± 0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например,

4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01384] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01385] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01386] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01387] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений от 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01388] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей восемь пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01389] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей девять пиков, выбранных из значений 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01390] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой

XRPD, имеющей пик при значениях 4,4±0,2, 7,5±0,2, 9,0±0,2, 11,7±0,2, 14,5±0,2, 16,7±0,2, 21,3±0,2, 22,2±0,2, 24,7±0,2, и 25,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 4,4±0,1, 7,5±0,1, 9,0±0,1, 11,7±0,1, 14,5±0,1, 16,7±0,1, 21,3±0,1, 22,2±0,1, 24,7±0,1, и 25,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01391] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,6, от приблизительно 7,3 до приблизительно 7,7 и от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01392] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,6, от приблизительно 7,3 до приблизительно 7,7, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9 и от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01393] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,6, от приблизительно 7,3 до приблизительно 7,7, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5 и от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01394] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,6, от приблизительно 7,3 до приблизительно 7,7, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5 и от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01395] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,6, от приблизительно 7,3 до приблизительно 7,7, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5 и от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01396] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,6, от приблизительно 7,3 до приблизительно 7,7, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2,

от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5, от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9 и от приблизительно 25,7 до приблизительно 26,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01397] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,6, от приблизительно 7,3 до приблизительно 7,7, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,4, от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9 и от приблизительно 25,7 до приблизительно 26,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01398] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,2 до приблизительно 4,6, от приблизительно 7,3 до приблизительно 7,7, от приблизительно 8,8 до приблизительно 9,2, от приблизительно 11,5 до приблизительно 11,9, от приблизительно 14,3 до приблизительно 14,7, от приблизительно 16,5 до приблизительно 16,9, от приблизительно 21,1 до приблизительно 21,5, от приблизительно 22,0 до приблизительно 22,4, от приблизительно 24,5 до приблизительно 24,9 и от приблизительно 25,7 до приблизительно 26,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01399] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 4,3 до приблизительно 4,5, от приблизительно 7,4 до приблизительно 7,6, от приблизительно 8,9 до приблизительно 9,1, от приблизительно 11,6 до приблизительно 11,8, от приблизительно 14,4 до приблизительно 14,6, от приблизительно 16,6 до приблизительно 16,8, от приблизительно 21,2 до приблизительно 21,4, от приблизительно 22,1 до приблизительно 22,3, от приблизительно 24,6 до приблизительно 24,8 и от приблизительно 25,8 до приблизительно 26,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01400] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 4,4, приблизительно 7,5, приблизительно 9,0, приблизительно 11,7, приблизительно 14,5, приблизительно 16,7, приблизительно 21,3, приблизительно 22,2, приблизительно 24,7 и приблизительно 25,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01401] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального

сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 45°C до приблизительно 85°C, от приблизительно 50°C до приблизительно 80°C, от приблизительно 55°C до приблизительно 75°C, от приблизительно 60°C до приблизительно 70°C или от приблизительно 65°C до приблизительно 67°C.

[01402] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 105°C до приблизительно 145°C, от приблизительно 110°C до приблизительно 140°C, от приблизительно 115°C до приблизительно 135°C, от приблизительно 120°C до приблизительно 130°C или от приблизительно 125°C до приблизительно 127°C.

[01403] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 66,3°C и/или приблизительно 125,9°C.

Соединение 7 в виде фумаратной соли типа C

[01404] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой фумаратную соль соединения 7.

[01405] В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 7.

[01406] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере один пик, выбранный из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01407] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере два пика, выбранные из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01408] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере три пика, выбранные из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01409] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере четыре пика, выбранные из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01410] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере пять пиков, выбранных из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01411] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере шесть пиков, выбранных из значений от 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01412] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей по меньшей мере семь пиков, выбранных из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01413] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей один пик, выбранный из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01414] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей два пика, выбранные из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01415] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей три пика, выбранные из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с

использованием излучения CuKα.

[01416] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей четыре пика, выбранные из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ), измеренных с использованием излучения CuKα.

[01417] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пять пиков, выбранных из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01418] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей шесть пиков, выбранных из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01419] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей семь пиков, выбранных из значений 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01420] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях 9,7±0,2, 12,2±0,2, 12,8±0,2, 13,6±0,2, 14,0±0,2, 22,5±0,2, 24,4±0,2, и 24,9±0,2 градуса угла 2θ (например, 9,7±0,1, 12,2±0,1, 12,8±0,1, 13,6±0,1, 14,0±0,1, 22,5±0,1, 24,4±0,1, и 24,9±0,1 градуса угла 2θ) , измеренных с использованием излучения CuKα.

[01421] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01422] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 12,0 до приблизительно 12,4, от приблизительно 13,4 до приблизительно

13,8 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01423] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 12,0 до приблизительно 12,4, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01424] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 12,0 до приблизительно 12,4, от приблизительно 12,6 до приблизительно 13,0, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01425] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 12,0 до приблизительно 12,4, от приблизительно 12,6 до приблизительно 13,0, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01426] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,5 до приблизительно 9,9, от приблизительно 12,0 до приблизительно 12,4, от приблизительно 12,6 до приблизительно 13,0, от приблизительно 13,4 до приблизительно 13,8, от приблизительно 13,8 до приблизительно 14,2, от приблизительно 22,3 до приблизительно 22,7, от приблизительно 24,2 до приблизительно 24,6 и от приблизительно 24,7 до приблизительно 25,1 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01427] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях от приблизительно 9,6 до приблизительно 9,8, от приблизительно 12,1 до приблизительно 12,3, от приблизительно 12,7 до приблизительно 12,9, от приблизительно 13,5 до приблизительно 13,7, от приблизительно 13,9 до приблизительно 14,1, от приблизительно 22,4 до приблизительно 22,6, от приблизительно 24,3 до приблизительно 24,5 и от приблизительно 24,8 до приблизительно 25,0 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01428] В некоторых вариантах осуществления соединение (например,

кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется спектрограммой XRPD, имеющей пик при значениях приблизительно 9,7, приблизительно 12,2, приблизительно 12,8, приблизительно 13,6, приблизительно 14,0, приблизительно 22,5, приблизительно 24,4 и приблизительно 24,9 градуса угла 2θ, измеренных с использованием излучения CuKα.

[01429] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей от приблизительно 190°C до приблизительно 230°C, от приблизительно 195°C до приблизительно 225°C, от приблизительно 200°C до приблизительно 220°C, от приблизительно 205°C до приблизительно 215°C или от приблизительно 210°C до приблизительно 212°C.

[01430] В некоторых вариантах осуществления соединение (например, кристаллическая форма фумаратной соли соединения 7) характеризуется максимальной температурой эндотермического пика при анализе с использованием дифференциального сканирующего калориметра (DSC), составляющей приблизительно 211,5°C.

[01431] В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению представляют собой селективные ингибиторы EHMT1. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению представляют собой селективные ингибиторы EHMT2. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению представляют собой ингибиторы EHMT1 и EHMT2.

[01432] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

[01433] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены способы ингибирования одной или нескольких HMT (например, ингибирования одной или обеих из EHMT1 и EHMT2), при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

[01434] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нарушение, опосредованное EHMT (например, нарушение, опосредованное EHMT1, нарушение, опосредованное EHMT2, или нарушение, опосредованное EHMT1/2). В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нарушение со стороны крови, например, анемия или талассемия, например, серповидноклеточная анемия. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак.

[01435] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены способы предупреждения или лечения нарушения со стороны крови (например, осуществляемые путем ингибирования фермента метилтрансферазы, например, EHMT1 и/или EHMT2), при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически

эффективного количества соединения, предусмотренного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточную анемию или β-талассемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой рак, например гемобластоз, такой как, например, лейкоз или лимфома.

[01436] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены способы предупреждения или лечения рака (например, осуществляемые путем ингибирования фермента метилтрансферазы, выбранного из EHMT1 и EHMT2), при этом способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, лейкоз, меланому, рак молочной железы, рак яичника, гепатоцеллюлярную карциному, карциному предстательной железы, рак легкого, рак головного мозга или гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В некоторых вариантах осуществления гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Беркитта или неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), недифференцированный лейкоз (MLL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

[01437] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены одно или несколько соединений, описанных в данном документе, для применения в ингибировании одной или обеих из EHMT1 и EHMT2 у нуждающегося в этом субъекта.

[01438] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены одно или несколько соединений, описанных в данном документе, для применения в предупреждении или лечении нарушения, опосредованного EHMT, у нуждающегося в этом субъекта.

[01439] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены одно или несколько соединений, описанных в данном документе, для применения в предупреждении или лечении нарушения со стороны крови у нуждающегося в этом субъекта.

[01440] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены одно или несколько соединений, описанных в данном документе, для применения в предупреждении или лечении рака у нуждающегося в этом субъекта.

[01441] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены варианты применения одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для ингибирования одной или обеих из EHMT1 и EHMT2 у нуждающегося в этом субъекта.

[01442] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены варианты

применения одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения нарушения, опосредованного EHMT, у нуждающегося в этом субъекта.

[01443] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены варианты применения одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови у нуждающегося в этом субъекта.

[01444] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрены варианты применения одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.

[01445] В некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрено получение одного или нескольких соединений, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления способы предусматривают одну или несколько из стадий, продемонстрированных на одной или нескольких из схем 1-10. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений ингибируют киназу, при этом значение IC_{50} ингибирования фермента составляет приблизительно 100 нМ или больше, 1 мкМ или больше, 10 мкМ или больше, 100 мкМ или больше или 1000 мкМ или больше. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений ингибируют киназу, при этом значение IC_{50} ингибирования фермента составляет приблизительно 1 мМ или больше. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений ингибируют киназу, при этом значение IC_{50} ингибирования фермента составляет 1 мкМ или больше, 2 мкМ или больше, 5 мкМ или больше или 10 мкМ или больше, где киназа представляет собой одну или несколько из следующих: AbI, AurA, CHK1, MAP4K, IRAK4, JAK3, EphA2, FGFR3, KDR, Lck, MARK1, MNK2, PKCb2, SIK и Src.

[01446] В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению, которые содержат один или несколько атомов азота, могут быть превращены в N-оксиды путем обработки с помощью окисляющего средства (например, 3-хлорпероксибензойной кислоты (mCPBA) и/или пероксидов водорода) с получением других соединений по настоящему изобретению. Таким образом, считается, что все указанные и заявленные азотсодержащие соединения, если позволяют валентность и структура, включают в себя как указанное соединение, так и его производное в виде N-оксида (которое может быть обозначено как N→O или N^+-O^-). Более того, в других случаях за счет атомов азота соединения по настоящему изобретению могут быть превращены в N-гидроксисоединения или N-алкоксисоединения. Например, N-гидроксисоединения могут быть получены путем окисления исходного амина с помощью окисляющего средства, такого как m-CPBA. Также считается, что все показанные и заявленные азотсодержащие соединения, если позволяют валентность и структура, охватывают как показанное соединение, так и его N-гидрокси- (т. е. N-OH) и N-алкокси- (т. е. N-OR, где R представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_6алкил, C_1-

C_6алкенил, C_1-C_6алкинил, 3-14-членный карбоцикл или 3-14-членный гетероцикл) производные.

[01447] В настоящем описании в некоторых случаях для удобства структура соединения представляет собой определенный изомер, однако настоящее изобретение включает все изомеры, такие как геометрические изомеры, оптические изомеры, основанные на асимметрическом атоме углерода, стереоизомеры, таутомеры и т. п. Кроме того, соединениям, представленным определенной структурой, может быть свойственен полиморфизм кристаллов. Следует отметить, что любая кристаллическая форма, смесь кристаллических форм или их ангидрид или гидрат включены в объем настоящего изобретения.

[01448] "Изомерия" означает соединения, которые характеризуются одинаковой молекулярной формулой, но различаются последовательностью связывания их атомов или расположением их атомов в пространстве. Изомеры, которые отличаются расположением своих атомов в пространстве, называют "стереоизомерами". Стереоизомеры, не являющиеся зеркальными отображениями друг друга, называют "диастереоизомерами", а стереоизомеры, представляющие собой не совпадающие при наложении зеркальные отображения друг друга, называют "энантиомерами" или иногда оптическими изомерами. Смесь, содержащую равные количества отдельных энантиомерных форм с противоположной хиральностью, называют "рацемической смесью".

[01449] Атом углерода, связанный с четырьмя неодинаковыми заместителями, называют "хиральным центром".

[01450] "Хиральный изомер" означает соединение с по меньшей мере одним хиральным центром. Соединения с более чем одним хиральным центром могут существовать либо в виде отдельного диастереомера, либо в виде смеси диастереомеров, называемой "диастереомерной смесью". При наличии одного хирального центра стереоизомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией (R или S) данного хирального центра. Абсолютная конфигурация означает расположение в пространстве заместителей, присоединенных к хиральному центру. Заместители, присоединенные к рассматриваемому хиральному центру, расположены в соответствии с *правилом последовательности* по Кану, Ингольду и Прелогу (Cahn et al., Angew. Chem. Inter. Edit. 1966, 5, 385; исправление 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116).

[01451] "Геометрический изомер" означает диастереомеры, которые существуют вследствие затрудненного вращения вокруг двойных связей или циклоалкильного линкера (например, 1,3-циклобутила). Названия этих конфигураций отличаются префиксами цис- и транс- или Z- и E-, которые указывают на то, находятся ли группы по одну сторону или же по разные стороны от двойной связи в молекуле в соответствии с правилами Кана-Ингольда-Прелога.

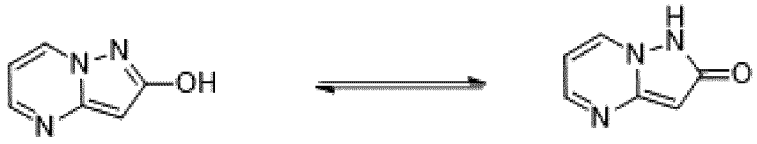
[01452] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде различных хиральных изомеров или геометрических изомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют хиральные изомерные или геометрические изомерные формы, то подразумевается, что все изомерные формы включены в объем настоящего изобретения, и названия соединений не исключают любые изомерные формы, при этом следует понимать, что не все изомеры могут характеризоваться одинаковым уровнем активности.

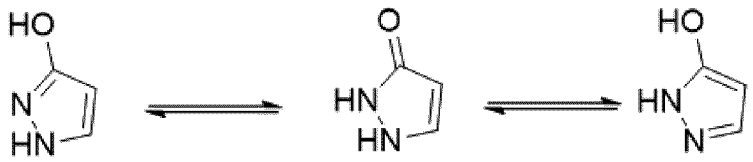
[01453] Более того, структуры и другие соединения, обсуждаемые в настоящем изобретении, включают все их атропоизомеры, при этом следует понимать, что не все атропоизомеры могут характеризоваться одинаковым уровнем активности. "Атропоизомеры" представляют собой такой тип стереоизомера, в котором атомы двух изомеров по-разному расположены в пространстве. Атропоизомеры существуют вследствие ограниченного вращения, обусловленного затруднением вращения больших групп вокруг центральной связи. Такие атропоизомеры обычно существуют в виде смеси, однако в результате последних достижений в методиках хроматографии оказалось возможным в некоторых случаях разделять смеси двух атропоизомеров.

[01454] "Таутомер" представляет собой один из двух или больше структурных изомеров, существующих в равновесии и легко превращаемых из одной изомерной формы в другую. Это превращение приводит к формальной миграции атома водорода, которая сопровождается перемещением смежных сопряженных двойных связей. Таутомеры существуют в виде смеси ряда таутомеров в растворе. В растворах, в которых возможна таутомеризация, будет достигаться химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, в том числе температуры, растворителя и pH. Понятие о таутомерах, которые являются взаимопревращающимися при видах таутомеризации, называется таутомерией.

[01455] Среди различных возможных типов таутомерии наблюдают главным образом два. При кето-енольной таутомерии происходит одновременное смещение электронов и атома водорода. Кольчато-цепная таутомерия возникает в результате реакции альдегидной группы (-CHO) в цепной молекуле сахара с одной из гидроксигрупп (-OH) в той же молекуле с приданием ей циклической (кольцеобразной) формы, которой характеризуется глюкоза.

[01456] Типичными таутомерными парами являются кето-енольная, амид-нитрильная, лактам-лактимная, таутомерия амид-имидной кислоты в гетероциклических кольцах (например, в нуклеиновых основаниях, таких как гуанин, тимин и цитозин), имин-енаминная и енамин-енаминная. Примеры лактам-лактимной таутомерии приведены ниже.





[01457] Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут быть представлены в виде различных таутомеров. Также следует понимать, что если соединения имеют таутомерные формы, то подразумевается, что все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения, при этом названия соединений не исключают какую-либо таутомерную форму. Будет понятно, что определенные таутомеры могут характеризоваться более высоким уровнем активности, чем другие.

[01458] Термин "кристаллические полиморфы", "полиморфы" или "кристаллические формы" означает кристаллические структуры, при которых соединение (или его соль, или сольват) может кристаллизоваться с образованием различных типов кристаллической решетки, все из которых имеют одинаковый элементарный состав. Разные кристаллические формы обычно характеризуются разными дифракционными рентгенограммами, разным спектром инфракрасного излучения, значениями температуры плавления, значениями плотности, формами кристаллов, оптическими и электрическими свойствами, стабильностью и растворимостью. Перекристаллизация растворителя, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут обуславливать преобладание одной кристаллической формы. Кристаллические полиморфы соединений можно получать путем кристаллизации в разных условиях.

[01459] Термин "XRPD", используемый в данном документе, означает порошковую рентгеновскую дифракцию. В некоторых вариантах осуществления порошковую рентгеновскую дифракцию обеспечивают с использованием излучения CuKα. В некоторых вариантах осуществления порошковая рентгеновская дифракция характеризуется одним или несколькими пиками, имеющими определенные значения угла 2θ.

[01460] В некоторых вариантах осуществления выражение "кристаллическая форма соединения A", используемое в данном документе, означает кристаллическую форму свободного основания соединения A. В некоторых вариантах осуществления свободное основание соединения A представляет собой ангидрид.

[01461] В некоторых вариантах осуществления выражение "кристаллическая форма Y соли соединения X", используемое в данном документе, означает кристаллическую форму соли, образованной соединением A и анионом X. В некоторых вариантах осуществления соль, образованная соединением A и анионом X, представляет собой ангидрид. В некоторых вариантах осуществления соотношение соединения A и аниона X в соли составляет приблизительно 1:1, приблизительно 1:2, приблизительно 1:3 или приблизительно 1:4.

[01462] Соединения, описанные в данном документе, включают собственно соединения, а также их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, если это

применимо.

[01463] "Фармацевтически приемлемая соль", например, может быть образована анионом и соединением по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления соль образуется анионом и положительно заряженной группой (например, амино) в соединении по настоящему изобретению. Подходящие анионы включают адипат, гликолят, сукцинат, хлорид, бромид, йодид, сульфат, бисульфат, сульфамат, нитрат, фосфат, оксалат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, глутамат, глюкуронат, глутарат, малат, малеат, сукцинат, фумарат, тартрат, тозилат, салицилат, лактат, нафталинсульфонат, гиппурат, гентизат, бензоат и ацетат (например, трифторацетат). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлоридную соль, сульфатную соль, гликолятную соль, адипатную соль, сукцинатную соль, оксалатную соль, фосфатную соль, фумаратную соль, гиппуратную соль, гентизатную соль или бензоатную соль. Термин "фармацевтически приемлемый анион" означает анион, подходящий для образования фармацевтически приемлемой соли.

[01464] Подобным образом, соль также может быть образована катионом и отрицательно заряженной группой (например, карбоксилатной) в соединении на основе замещенного бензола. Подходящие катионы включают ион натрия, ион калия, ион магния, ион кальция и катион аммония, такой как ион тетраметиламмония. Соединения на основе замещенного бензола также включают соли, содержащие четвертичные атомы азота.

[01465] Кроме того, соединения по настоящему изобретению, например, соли соединений, могут существовать либо в гидратированной, либо в негидратированной (безводной) форме, или в виде сольватов с молекулами других растворителей. Неограничивающие примеры гидратов включают моногидраты, дигидраты и т. д. Неограничивающие примеры сольватов включают сольваты на основе этанола, сольваты на основе ацетона и т. д.

[01466] "Сольват" означает формы присоединения растворителя, которые содержат либо стехиометрические, либо нестехиометрические количества растворителя. Некоторые соединения в кристаллическом твердом состоянии имеют тенденцию удерживать постоянную молярную долю молекул растворителя с образованием таким образом сольвата. Если растворитель представляет собой воду, то образованный сольват является гидратом; а если растворитель представляет собой спирт, то образованный сольват является алкоголятом. Гидраты образуются за счет объединения одной или нескольких молекул воды с одной молекулой вещества, при этом вода остается в своем молекулярном состоянии в виде H_2O.

[01467] Используемый в данном документе термин "аналог" обозначает химическое соединение, которое структурно подобно другим, но незначительно отличается по составу (например, заменой одного атома атомом другого элемента, или присутствием конкретной функциональной группы, или заменой одной функциональной группы другой функциональной группой). Таким образом, аналог представляет собой

соединение, которое подобно эталонному соединению или сравнимо с ним по функциям и внешнему виду, но не по структуре или происхождению.

[01468] Как определено в данном документе, термин "производное" означает соединения, которые имеют общую структуру основы и замещены различными группами, как описано в данном документе.

[01469] Термин "биоизостер" означает соединение, полученное в результате обмена атома или группы атомов на другие, в целом аналогичные, атом или группу атомов. Целью биоизостерической замены является создание нового соединения с биологическими свойствами, аналогичными исходному соединению. Биоизостерическая замена может опираться на физико-химические или топологические данные. Примеры биоизостеров карбоновых кислот включают без ограничения ацилсульфонимиды, тетразолы, сульфонаты и фосфонаты. См., например, Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996.

[01470] Подразумевается, что настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в соединениях по настоящему изобретению. Изотопы включают атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают тритий и дейтерий, а изотопы углерода включают C-13 и C-14. Например, некоторые варианты осуществления настоящего изобретения охватывают соединения структур, представленных в данном документе, где один или несколько из атомов водорода замещены дейтерием или тритием.

[01471] Используемые в данном документе выражения "один или несколько из A, B или C", "один или несколько из A, B или C", "один или несколько из A, B и C", "один или несколько из A, B и C", "выбранный из группы, состоящей из A, B и C", "выбранный из A, B и C" и т. п. используются взаимозаменяемо, и все они означают выбор из группы, состоящей из A, B и/или C, т. е. означают один или несколько A, один или несколько B, один или несколько C или любую их комбинацию, если не указано иное.

[01472] Термин "приблизительно", используемый в данном документе, означает диапазон в пределах 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,1%, 0,05%, или 0,01% отклонений от заявленного значения. В некоторых вариантах осуществления и в отношении спектрограмм XRPD термин "приблизительно" означает заявленное значение +/−0,5, +/−0,4, +/−0,3, +/−0,2 или +/−0,1 градуса угла 2θ. В некоторых вариантах осуществления и в отношении значений температуры термин "приблизительно" означает заявленное значение +/−20°C, +/−15°C, +/−10°C, +/−8°C, +/−6°C, +/−5°C, +/−4°C, +/−3°C, +/−2°C, +/−1°C или +/−0,5°C.

[01473] В настоящем изобретении предусмотрены способы синтеза соединений, описанных в данном документе. В настоящем изобретении также предусмотрены подробные способы синтеза различных раскрытых соединений по настоящему изобретению в соответствии с любой из схем 1-9, показанных в примерах.

[01474] По всему описанию, если композиции описаны как содержащие, включающие или предусматривающие конкретные компоненты, то предполагается, что данные композиции также по сути состоят из перечисленных компонентов или состоят из них. Подобным образом, если способы или процессы описаны как характеризующиеся конкретными стадиями процесса, включающие или предусматривающие их, то данные процессы также по сути состоят из перечисленных стадий обработки или состоят из них. Кроме того, следует понимать, что порядок стадий или порядок выполнения определенных действий не имеет значения при условии, что настоящее изобретение остается выполняемым. Более того, две или больше стадий или действий можно осуществлять одновременно.

[01475] В способах синтеза по настоящему изобретению может допускаться широкий ряд функциональных групп, поэтому можно применять различные замещенные исходные материалы. В способах требуемое конечное соединение, как правило, получают в конце или ближе к концу всего процесса, хотя в некоторых случаях может требоваться дополнительное превращение соединения в его фармацевтически приемлемую соль.

[01476] Соединения по настоящему изобретению можно получать множеством способов с применением коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных из литературы, или из легко получаемых промежуточных соединений с применением стандартных способов и процедур синтеза, которые либо известны специалистам в данной области, либо будут очевидны специалисту в данной области техники с учетом представленных в данном документе идей. Стандартные способы и процедуры синтеза для получения органических молекул, а также преобразования функциональных групп и манипуляций с ними можно найти в соответствующей научной литературе или в стандартных пособиях из данной области техники. Даже если не ограничиваться каким-либо одним или несколькими источниками, такие классические тексты, как Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5-е издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995), включенные в данный документ посредством ссылки, являются полезными и общепризнанными справочными пособиями по органическому синтезу, известными специалистам в данной области техники. Нижеприведенные описания способов синтеза предназначены для иллюстрирования, а не ограничения, общих способов получения соединений по настоящему изобретению.

[01477] Соединения по настоящему изобретению можно легко получать с помощью множества способов, известных специалистам в данной области техники. Соединения по настоящему изобретению можно получать в соответствии с процедурами, проиллюстрированными на схемах 1-9 ниже, из коммерчески доступных исходных

материалов или исходных материалов, которые можно получить с использованием процедур, известных из литературы.

[01478] Специалист в данной области техники заметит, что в последовательностях реакций и схемах синтеза, описанных в данном документе, может изменяться порядок определенных стадий, таких как введение и удаление защитных групп.

[01479] Специалисту в данной области техники будет понятно, что для определенных групп может требоваться защита от условий реакции посредством применения защитных групп. Защитные группы также можно применять для различения сходных функциональных групп в молекулах. Перечень защитных групп и информацию о том, как вводить и удалять такие группы, можно найти в Greene, T.W., Wuts, P.G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3-е издание, John Wiley & Sons: Нью-Йорк, 1999.

[01480] Предпочтительные защитные группы включают без ограничения следующие.

[01481] Для гидроксильного фрагмента: TBS, бензил, THP, Ac.

[01482] Для карбоновых кислот: бензиловый сложный эфир, метиловый сложный эфир, этиловый сложный эфир, аллиловый сложный эфир.

[01483] Для аминов: Cbz, BOC, DMB.

[01484] Для диолов: Ac (x2) TBS (x2) или взятые вместе ацетониды.

[01485] Для тиолов: Ac.

[01486] Для бензимидазолов: SEM, бензил, PMB, DMB.

[01487] Для альдегидов: диалкилацетали, такие как диметоксиацеталь или диэтилацеталь.

[01488] В соответствии со схемами реакций, описанными в данном документе, может быть получено множество стереоизомеров. Если конкретный стереоизомер не указан, то это означает, что подразумеваются все возможные стереоизомеры, которые могут быть получены в результате реакции. Специалисту в данной области будет понятно, что реакции можно оптимизировать для получения одного предпочтительного изомера или можно разработать новые схемы для получения одного изомера. Если получают смеси, то для разделения изомеров можно применять такие методики, как препаративная тонкослойная хроматография, препаративная HPLC, препаративная хиральная HPLC или препаративная SFC.

[01489] Нижеприведенные сокращения используются по всему описанию и определены ниже.

ACN ацетонитрил

Ac ацетил

AcOH уксусная кислота

AlCl3 хлорид алюминия

BINAP (2,2′-бис(дифенилфосфино)-1,1′-бинафтил)

t-BuOK трет-бутоксид калия

tBuONa или t-BuONa трет-бутоксид натрия

br широкий
BOC трет-бутоксикарбонил
Cbz бензилоксикарбонил
CDCl3CHCl3 хлороформ
CH2Cl2 дихлорметан
CH3CN ацетонитрил
CsCO3 карбонат цезия
CH3NO3 нитрометан
d дублет
dd дублет дублетов
dq дублет квартетов
DCE 1,2-дихлорэтан
DCM дихлорметан
Δ нагревание
δ химический сдвиг
DIEA N, N-диизопропилэтиламин (основание Хунига)
DMB 2,4-диметоксибензил
DMF N, N-диметилформамид
DMSO диметилсульфоксид
DMSO-d6 дейтерированный диметилсульфоксид
EA или EtOAc этилацетат
ES электрораспыление
Et3N триэтиламин
экв. эквиваленты
г граммы
ч. часы
H2O вода
HCl хлороводород или хлористоводородная кислота
HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц герц
IPA изопропиловый спирт
i-PrOH изопропиловый спирт
J константа взаимодействия ЯМР
K2CO3 карбонат калия
HI йодид калия
KCN цианид калия
LCMS или LC-MS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
M молярный
m мультиплет
мг миллиграмм

МГц мегагерц

мл миллилитр

мм миллиметр

ммоль миллимоль

моль моль

[M+1] молекулярный ион плюс одна единица массы

масса/заряд соотношение масса/заряд

m-CPBA мета-хлорпербензойная кислота

MeCN ацетонитрил

MeOH метанол

MeI метилйодид

мин. минуты

мкм микроны

MsCl мезилхлорид

MW микроволновое облучение

н. нормальный

Na2SO4 сульфат натрия

NH3 аммиак

NaBH(AcO)3 триацетоксиборогидрид натрия

NaI йодид натрия

Na2SO4 сульфат натрия

NH4Cl хлорид аммония

NH4HCO3 бикарбонат аммония

нм нанометр

NMP N-метилпирролидинон

ЯМР ядерный магнитный резонанс

Pd(OAc)2 ацетат палладия(II)

Pd/C палладий на угле

Pd2(dba)3 трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

PMB пара-метоксибензил

ppm частей на миллион

POCl3 фосфорилхлорид

препаративная HPLC препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография

PTSA пара-толуолсульфоновая кислота

p-TsOH пара-толуолсульфоновая кислота

RT время удерживания

к. т. комнатная температура

s синглет

t триплет

t-BuXPhos 2-ди-трет-бутилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил

TEA триэтиламин

TFA трифторуксусная кислота

TfO трифлат

THP тетрагидропиран

TsOH толуолсульфоновая кислота

UV ультрафиолетовый

[01490] Рядовому специалисту в данной области техники будет понятно, что на вышеприведенных схемах порядок многих стадий является взаимозаменяемым.

[01491] Соединения по настоящему изобретению ингибируют гистонметилтрансферазную активность G9a, также известной как KMT1C (лизин-метилтрансфераза 1C) или EHMT2 (гистонметилтрансфераза эухроматина 2), или ее мутантной формы, и, соответственно, в одном аспекте настоящего изобретения определенные соединения, раскрытые в данном документе, являются кандидатами для лечения или предупреждения определенных состояний, заболеваний и нарушений, в которых участвует EHMT2. В настоящем изобретении предусмотрены способы лечения состояний и заболеваний, на протекание которых можно оказывать влияние посредством модулирования статуса метилирования гистонов или других белков, где указанный статус метилирования опосредован по меньшей мере частично активностью EHMT2. Модулирование статуса метилирования гистонов может, в свою очередь, повлиять на уровень экспрессии целевых генов, активированных в результате метилирования, и/или целевых генов, подавленных в результате метилирования. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа, сольвата или стереоизомера.

[01492] Если не указано иное, любое описание способа лечения включает применение соединений для обеспечения такого лечения или профилактики, как описано в данном документе, а также применение соединений для получения лекарственного препарата для лечения или предотвращения такого состояния. Лечение включает лечение человека или животных, отличных от человека, включая грызунов и другие модели заболевания.

[01493] В других некоторых аспектах в настоящем изобретении предусмотрен способ модулирования активности EHMT2, которая катализирует диметилирование лизина 9 на гистоне H3 (H3K9), у нуждающегося в этом субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает приведение белка EHMT2 в контакт с соединением, предусмотренным в данном документе, в количестве, эффективном для ингибирования H3K9-метилтрансферазной активности на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%. В

некоторых вариантах осуществления приведение в контакт обеспечивается in vivo. В некоторых вариантах осуществления предусмотрен способ, который предусматривает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, где соединение ингибирует гистонметилтрансферазную активность EHMT2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется заболевание, опосредованное EHMT2. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак. В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется нарушение со стороны крови. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой анемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточную анемию. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления у субъекта экспрессируется мутантная форма EHMT2.

[01494] В некоторых вариантах осуществления у субъекта имеется рак, опосредованный EHMT2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак легкого.

[01495] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, являются применимыми для лечения заболевания, опосредованного EHMT2, например, рака или нарушения со стороны крови, опосредованного EHMT2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны крови представляет собой анемию, например, серповидноклеточную анемию.

[01496] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головного мозга и центральной нервной системы (CNS), рак головы и шеи, рак почки, рак яичника, рак поджелудочной железы, лейкоз, рак легкого, лимфому, миелому, саркому, рак молочной железы и рак предстательной железы. В некоторых вариантах осуществления "нуждающийся в этом субъект" представляет собой субъекта, который перенес рак головного мозга и CNS, рак почки, рак яичника, рак поджелудочной железы, лейкоз, лимфому, миелому и/или саркому, который болен ими или который предрасположен к их развитию. Иллюстративные типы рака головного мозга и CNS включают медуллобластому, олигодендроглиому, атипическую тератоидную/рабдоидную опухоль, карциному хориоидного сплетения, папиллому хориоидного сплетения, эпендимому, глиобластому, менингиому, опухоль нейроглии, олигоастроцитому, олигодендроглиому и пинеобластому. Иллюстративные типы рака яичников включают светлоклеточную аденокарциному яичника, эндометриоидную аденокарциному яичника и серозную аденокарциному яичника. Иллюстративные типы рака поджелудочной железы включают протоковую аденокарциному поджелудочной железы и эндокринную опухоль поджелудочной железы. Иллюстративные типы саркомы включают хондросаркому, светлоклеточную саркому мягкой ткани, саркому Юинга, гастроинтестинальную стромальную опухоль, остеосаркому, рабдомиосаркому и неспецифицированную (NOS)

саркому. В качестве альтернативы, виды рака, подлежащие лечению с помощью соединений по настоящему изобретению, представляют собой типы рака, которые не относятся к NHL.

[01497] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), медуллобластому, олигодендроглиому, светлоклеточную аденокарциному яичника, эндометриоидную аденокарциному яичника, серозную аденокарциному яичника, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, эндокринную опухоль поджелудочной железы, злокачественную рабдоидную опухоль, астроцитому, атипическую тератоидную/рабдоидную опухоль, карциному хориоидного сплетения, папиллому хориоидного сплетения, эпендимому, глиобластому, менингиому, опухоль нейроглии, олигоастроцитому, олигодендроглиому, пинеобластому, карциносаркому, хордому, внегонадную герминогенную опухоль, внепочечную рабдоидную опухоль, шванному, плоскоклеточную карциному кожи, хондросаркому, светлоклеточную саркому мягкой ткани, саркому Юинга, гастроинтестинальную стромальную опухоль, остеосаркому, рабдомиосаркому или неспецифицированную (NOS) саркому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), медуллобластому, светлоклеточную аденокарциному яичника, эндометриоидную аденокарциному яичника, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, злокачественную рабдоидную опухоль, атипическую тератоидную/рабдоидную опухоль, карциному хориоидного сплетения, папиллому хориоидного сплетения, глиобластому, менингиому, пинеобластому, карциносаркому, внепочечную рабдоидную опухоль, шванному, плоскоклеточную карциному кожи, хондросаркому, саркому Юинга, эпителиоидную саркому, медуллярную карциному почки, диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому или NOS-саркому.

[01498] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, лейкоз или меланому. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, например, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Беркитта или неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах осуществления лимфома представляет собой неходжкинскую лимфому (NHL), фолликулярную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления лейкоз представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз или недифференцированный лейкоз.

[01499] В некоторых вариантах осуществления нарушение, опосредованное EHMT2, представляет собой нарушение со стороны кроветворной системы.

[01500] Соединения, предусмотренные в данном документе, ингибируют гистонметилтрансферазную активность EHMT2 или ее мутантной формы, и, соответственно, в настоящем изобретении также предусмотрены способы лечения

состояний и заболеваний, на течение которых можно оказывать влияние путем модулирования статуса метилирования гистонов или других белков, при этом указанный статус метилирования по меньшей мере частично опосредован активностью EHMT2. Модулирование статуса метилирования гистонов может, в свою очередь, повлиять на уровень экспрессии целевых генов, активированных в результате метилирования, и/или целевых генов, подавленных в результате метилирования. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению.

[01501] Используемый в данном документе термин "субъект" является взаимозаменяемым с термином "нуждающийся в этом субъект", оба из которых означают субъекта, имеющего нарушение, в котором играет роль метилирование белка, опосредованное EHMT2, или субъекта, характеризующегося повышенным риском развития такого нарушения по сравнению с популяцией в целом. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, отличное от человека. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъектом является примат, мышь, крыса, собака, кошка, корова, лошадь, коза, верблюд, овца или свинья. Субъектом также может быть птица или домашняя птица. Субъектом, нуждающимся в лечении, может быть тот, у кого ранее диагностировали рак или предраковое состояние или которого идентифицировали как имеющего рак или предраковое состояние. Субъектом, нуждающимся в лечении, может быть также тот, у кого имеется рак или предраковое состояние (например, кто страдает от рака или предракового состояния). В некоторых вариантах осуществления субъектом, нуждающимся в лечении, может быть субъект, характеризующийся повышенным риском развития такого нарушения по сравнению с популяцией в целом (т. е. субъект, который предрасположен к развитию такого нарушения по сравнению с популяцией в целом). У субъекта, нуждающегося в лечении, может иметься предраковое состояние. Субъект, нуждающийся в лечении, может иметь трудноподдающийся лечению или устойчивый к лечению рак (т. е. рак, который не поддается или еще не поддался лечению). Субъект может быть устойчивым к лечению в начале лечения или может стать устойчивым к лечению в течение лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта, нуждающегося в лечении, наблюдается повторное проявление рака после ремиссии в период после самой последней терапии. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, получал все известные эффективные виды терапии для лечения рака, и все они были неэффективными. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в лечении, подвергался по меньшей мере одной предшествующей терапии. В предпочтительном варианте осуществления у субъекта имеется рак или раковое состояние. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, карциному предстательной железы, гепатоцеллюлярную карциному и рак легкого.

[01502] Используемое в данном документе «кандидатное соединение» означает

соединение по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват, которое было или будет исследовано в одном или нескольких биологических анализах in vitro или in vivo для определения того, может ли данное соединение вызывать желаемый биологический или клинический ответ в клетке, ткани, системе, у животного или человека, необходимый с точки зрения исследователя или клинициста. Кандидатное соединение представляет собой соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват. Биологический или клинический ответ может представлять собой лечение рака. Биологический или клинический ответ может представлять собой лечение или предупреждение нарушения, связанного с клеточной пролиферацией. Биологический ответ или эффект также может включать изменение уровня клеточных пролиферации или роста, которые происходят in vitro или в животной модели, а также другие биологические изменения, которые поддаются наблюдению in vitro. Биологические анализы in vitro или in vivo могут включать без ограничения анализы ферментативной активности, анализы изменения электрофоретической подвижности, анализы с применением репортерных генов, анализы жизнеспособности клеток in vitro и описанные в данном документе анализы.

[01503] Например, можно провести биологический анализ in vitro, который включает стадии (1) смешивания субстрата, представляющего собой гистоны (например, образца выделенных гистонов или пептида выделенных гистонов, представляющего собой остатки 1-15 гистона H3 человека), с ферментами, представляющими собой рекомбинантную EHMT2; (2) добавления в данную смесь соединения по настоящему изобретению; (3) добавления нерадиоактивного и меченного ^{3}H S-аденозилметионина (SAM) для запуска реакции; (4) добавления избыточного количества нерадиоактивного SAM для остановки реакции; (4) отмывания свободного несвязанного ^{3}H-SAM и (5) определения количества меченного ^{3}H субстрата, представляющего собой гистоны, любым способом, известным из уровня техники (например, с помощью планшет-ридера PerkinElmer TopCount).

[01504] Например, можно провести исследование in vitro, которое включает стадии (1) обработки раковых клеток (например, раковых клеток молочной железы) соединением по настоящему изобретению; (2) культивирования клеток в течение установленного периода времени; (3) фиксирования клеток; (4) обработки клеток первичными антителами, которые связываются с субстратами, представляющими собой диметилированные гистоны; (5) обработки клеток вторичным антителом (например, антителом, конъюгированным с инфракрасным красителем); (6) определения количества связавшегося антитела с помощью любого способа, известного из уровня техники (например, с применением инфракрасного сканера Licor Odyssey).

[01505] Используемые в данном документе "лечение" или "лечить" описывают ведение пациента и уход за ним с целью борьбы с заболеванием, состоянием или нарушением и включают введение соединения по настоящему изобретению или его

фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата с целью облегчения симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения или с целью устранения заболевания, состояния или нарушения. Термин "обрабатывать" также может включать обработку клетки in vitro или животной модели.

[01506] Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, полиморф или сольват могут или возможно также использовать для предупреждения связанного заболевания, состояния или расстройства или для идентификации подходящих кандидатов для этих целей. Используемые в данном документе "предотвращение", "предотвращать" или "защита от" описывают уменьшение или устранение момента проявления симптомов или осложнений такого заболевания, состояния или расстройства.

[01507] Специалист в данной области техники может обратиться к общим справочным текстам за подробными описаниями известных методик, которые обсуждались в данном документе, или аналогичных методик. Эти тексты включают в себя Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Разумеется, на эти тексты можно также ссылаться при создании или применении аспекта настоящего изобретения.

[01508] Используемая в данном документе "комбинированная терапия" или "совместная терапия" включает введение соединения по настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, полиморфа или сольвата, и по меньшей мере второго средства в качестве составной части конкретной схемы лечения, предназначенной для обеспечения благоприятного эффекта от совместного действия этих терапевтических средств. Благоприятный эффект такого комбинирования включает без ограничения совместное фармакокинетическое или фармакодинамическое действие, возникающее в результате комбинирования терапевтических средств.

[01509] В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, в комбинации с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным средством или носителем.

[01510] "Фармацевтическая композиция" представляет собой состав, содержащий соединения по настоящему изобретению в форме, подходящей для введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть нерасфасованной или находиться в виде единичной лекарственной формы. Единичная лекарственная форма представляет собой любую из ряда форм, включая, например, капсулу, пакет для внутривенного вливания, таблетку, одноцилиндровый аэрозольный

ингалятор или флакон. Количество активного ингредиента (например, состава на основе раскрытого соединения или его соли, гидрата, сольвата или изомера) в единичной дозе композиции представляет собой эффективное количество, и оно варьируется в зависимости от конкретного рассматриваемого лечения. Специалисту в данной области техники будет понятно, что иногда необходимо вносить определенные изменения в отношении дозировки в зависимости от возраста и состояния пациента. Дозировка также будет зависеть от пути введения. Предусмотрен ряд путей, в том числе пероральный, легочный, ректальный, парентеральный, трансдермальный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, интраперитонеальный, ингаляционный, трансбуккальный, сублингвальный, интраплевральный, интратекальный, интраназальный и т. п. Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения по настоящему изобретению включают порошки, распыляемые растворы, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. В некоторых вариантах осуществления активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем, а также с любыми консервантами, буферами или газами-вытеснителями, которые требуются.

[01511] Используемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемый" означает такие соединения, анионы, катионы, материалы, композиции, носители и/или лекарственные формы, которые по результатам медицинской оценки являются приемлемыми для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

[01512] "Фармацевтически приемлемый наполнитель" означает наполнитель, пригодный для получения фармацевтической композиции, которая в целом является безопасной, нетоксичной, а также не является нежелательной ни с биологической, ни с другой точки зрения, и включает наполнитель, приемлемый для применения в области ветеринарии, а также применения в области фармацевтики в отношении человека. Используемое в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения "фармацевтически приемлемое вспомогательное средство" включает как одно, так и более одного таких вспомогательных средств.

[01513] Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению составляют таким образом, чтобы она отвечала требованиям предполагаемого пути введения. Примеры путей введения включают парентеральное, *например*, внутривенное, интрадермальное, подкожное, пероральное (*например*, ингаляционное), трансдермальное (местное) и трансмукозальное введение. Растворы или суспензии, используемые для парентерального, интрадермального 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 средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая

кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH можно регулировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Лекарственный препарат для парентерального введения может быть помещен в ампулы, шприцы одноразового применения или флаконы для нескольких доз из стекла или пластика.

[01514] Соединение или фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно вводить субъекту с помощью множества хорошо известных способов, применяемых в настоящее время для введения лекарственных средств, например, для химиотерапевтического лечения. Например, для лечения типов рака соединение по настоящему изобретению можно вводить путем инъекции непосредственно в опухоли, водить путем инъекции в кровяное русло или полости тела или его можно принимать перорально или наносить через кожу с помощью пластырей. Выбранная доза должна быть достаточной, чтобы обеспечивать эффективное лечение, но не настолько высокой, чтобы вызывать неприемлемые побочные эффекты. Стадию болезненного состояния (например, рака, предракового состояния и т. п.) и состояние здоровья пациента предпочтительно следует тщательно контролировать во время лечения и в течение целесообразного периода времени после лечения.

[01515] Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" означает количество фармацевтического средства, требуемое для лечения, облегчения или предупреждения выявленного заболевания или состояния или для проявления поддающегося обнаружению терапевтического или ингибирующего эффекта. Эффект может быть выявлен с помощью любого известного из уровня техники аналитического способа. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от веса, размера тела и состояния здоровья субъекта, природы и выраженности состояния, а также выбранного для введения терапевтического средства или комбинации терапевтических средств. Терапевтически эффективные количества в конкретной ситуации можно определить путем проведения стандартного эксперимента, что находится в рамках квалификации клинициста и осуществляется по его усмотрению. В предпочтительном аспекте подлежащее лечению заболевание или состояние представляет собой рак. В некоторых аспектах подлежащее лечению заболевание или состояние представляет собой нарушение, связанное с клеточной пролиферацией.

[01516] Для любого соединения терапевтически эффективное количество может быть изначально установлено либо с помощью анализов на клеточной культуре, например, неопластических клеток, либо на животных моделях, как правило, крысах, мышах, кроликах, собаках или свиньях. Животную модель также можно использовать для определения соответствующего диапазона концентраций и пути введения. Такие данные затем можно применять для определения пригодных доз и путей введения для людей. Терапевтическая/профилактическая эффективность и токсичность может быть определена

с помощью стандартных фармацевтических процедур в культурах клеток или на экспериментальных животных, например, ED_{50} (доза, терапевтически эффективная у 50% популяции) и LD_{50} (доза, летальная для 50% популяции). Соотношение доз, вызывающих токсический и терапевтический эффекты, представляет собой терапевтический индекс, и он может быть выражен как соотношение LD_{50}/ED_{50}. Предпочтительными являются фармацевтические композиции, характеризующиеся высокими терапевтическими индексами. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы, чувствительности пациента и пути введения.

[01517] Для обеспечения достаточных уровней активного средства(средств) или для поддержания требуемого эффекта дозировку и способ введения регулируют. Факторы, которые могут быть приняты во внимание, включают степень тяжести болезненного состояния, общее состояние здоровья субъекта, возраст, вес и пол субъекта, режим питания, время и частоту введения, комбинацию(комбинации) лекарственных средств, реакции чувствительности и переносимость/ответ на терапию. Фармацевтические композиции длительного действия можно вводить каждые 3-4 дня, каждую неделю или раз в две недели в зависимости от периода полувыведения и показателя клиренса конкретного состава.

[01518] Фармацевтические композиции, содержащие активные соединения по настоящему изобретению, могут быть изготовлены общеизвестным образом, *например*, с помощью традиционных способов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, включения или лиофилизации. Фармацевтические композиции можно составлять традиционным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых носителей, содержащих наполнители и/или вспомогательные вещества, способствующие преобразованию активных соединений в препараты, которые можно применять в фармацевтических целях. Разумеется, соответствующий состав зависит от выбранного пути введения.

[01519] Фармацевтические композиции, подходящие для применения в форме для инъекции, включают стерильные водные растворы (если они водорастворимые) или дисперсии и стерильные порошки для экстемпорального получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Для внутривенного введения подходящие носители включают физиологический раствор, бактериостатическую воду, Cremophor EL™ (BASF, Парсиппани, Нью-Джерси) или фосфатно-солевой буфер (PBS). Во всех случаях композиция должна быть стерильной, и она должна быть текучей до такой степени, чтобы обеспечивалась возможность введения через шприц. Она должна быть стабильной в условиях изготовления и хранения и должна быть защищена от загрязнения микроорганизмами, такими как бактерии и грибы. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащие, например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно сохранять, например,

путем применения покрывающего средства, такого как лецитин, путем сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращения действия микроорганизмов можно достигать с помощью различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т. п. Во многих случаях предпочтительным будет включение в композицию изотонических средств, например, сахаров, полиспиртов, таких как маннит и сорбит, и хлорида натрия. Пролонгированную абсорбцию инъекционных композиций можно обеспечить за счет включения в композицию средства, задерживающего абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[01520] Стерильные инъекционные растворы можно получать путем введения активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним или с комбинацией перечисленных выше ингредиентов, с последующей стерилизацией фильтрованием при необходимости. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из тех, что перечислены выше. Способы получения в случае стерильных порошков для получения стерильных инъекционных растворов включают высушивание в вакууме и сублимационную сушку, в результате чего получают порошок активного ингредиента с любым дополнительным требуемым ингредиентом из их предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

[01521] Композиции для перорального применения, как правило, включают инертный разбавитель или пищевой фармацевтически приемлемый носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в виде таблеток. С целью введения терапевтического средства для перорального применения активное соединение можно включать вместе со вспомогательными средствами и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Композиции для перорального применения также можно получать с использованием жидкого носителя для применения в виде жидкости для полоскания рта, при этом соединение в жидком носителе применяют перорально, и осуществляют полоскание, и сплевывают или глотают. Фармацевтически совместимые связующие средства и/или вспомогательные материалы можно включать в качестве составной части композиции. Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединений аналогичной природы: связующее, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное средство, такое как крахмал или лактоза, вещество для улучшения распадаемости, такое как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния или Sterotes; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизатор, такой как вкусо-ароматическая добавка на основе мяты перечной, метилсалицилата или апельсина.

[01522] Для введения путем ингаляции соединения доставляются в форме спрей-аэрозоля из находящегося под давлением контейнера или дозатора, содержащих подходящий газ-вытеснитель, например, газ, такой как диоксид углерода, или распылителя.

[01523] Системное введение также можно осуществлять трансмукозальным или трансдермальным путем. Для трансмукозального или трансдермального введения в составе применяют смачивающие вещества, соответствующие барьеру, через который они должны проходить. Такие смачивающие вещества являются общеизвестными из уровня техники и включают, например, в случае трансмукозального введения, детергенты, соли желчных кислот и производные фусидовой кислоты. Трансмукозальное введение можно осуществлять с помощью назальных спреев или суппозиториев. В случае трансдермального введения активные соединения составлены в виде мазей, бальзамов, гелей или кремов, общеизвестных из уровня техники.

[01524] Активные соединения можно получать вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, которые будут защищать соединение от быстрого удаления из организма, например, в виде состава с контролируемым высвобождением, в том числе имплантатов и систем доставки в микроинкапсулированной форме. Можно применять биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфиры и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники. Материалы также могут быть получены на коммерческой основе от Alza Corporation и Nova Pharmaceuticals, Inc. В качестве фармацевтически приемлемых носителей также можно применять липосомальные суспензии (в том числе липосомы, нацеливаемые на инфицированные клетки с помощью моноклональных антител к вирусным антигенам). Они могут быть получены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области техники, например, описанными в патенте США № 4522811.

[01525] Особенно предпочтительным является составление композиций для перорального или парентерального применения в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозирования. Используемая в данном документе "единичная лекарственная форма" означает физически дискретные единицы, подходящие в качестве однократных доз для субъекта, подлежащего лечению; при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Спецификация для единичных лекарственных форм по настоящему изобретению определяется и непосредственно зависит от характерных особенностей активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого необходимо достичь.

[01526] В контексте терапевтического применения дозировки фармацевтических композиций, применяемых в соответствии с настоящим изобретением, варьируются в

зависимости от средства, возраста, веса и клинического состояния пациента, получающего лечение, а также опыта и решения клинициста или практикующего врача, назначающих терапию, наряду с другими факторами, влияющими на выбор дозировки. Как правило, доза должна быть достаточной для получения результата в виде замедления, и предпочтительно регрессии, роста опухолей, а также предпочтительно обеспечения полной регрессии рака. Дозировки могут находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 мг/кг в сутки до приблизительно 5000 мг/кг в сутки. В предпочтительных аспектах дозировки могут находиться в диапазоне от приблизительно 1 мг/кг в день до приблизительно 1000 мг/кг в день. В одном аспекте доза будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 50 г/день, от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 25 г/день, от приблизительно 0,1 мг/день до приблизительно 10 г/день, от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 3 г/день или от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 1 г/день, в виде однократных, дробных или непрерывных доз (каждая доза может быть отрегулирована в соответствии с весом пациента в кг, площадью тела в $м^2$ и возрастом в годах). Эффективным количеством фармацевтического средства является количество, которое обеспечивает объективно идентифицируемое улучшение, определяемое клиницистом или другим квалифицированным наблюдателем. Например, регрессия опухоли у пациента может быть измерена на основании диаметра опухоли. Уменьшение диаметра опухоли указывает на регрессию. На регрессию также указывает неспособность опухолей возникать повторно после прекращения лечения. Используемый в данном документе термин "эффективный способ дозировки" означает количество активного соединения для получения требуемого биологического эффекта у субъекта или в клетке.

[01527] Фармацевтические композиции могут содержаться в контейнере, упаковке или дозаторе вместе с инструкциями по введению.

[01528] Соединения по настоящему изобретению могут дополнительно образовывать соли. Все эти формы также охватываются объемом заявленного изобретения.

[01529] Используемые в данном документе "фармацевтически приемлемые соли" означают производные соединений по настоящему изобретению, при этом исходное соединение модифицируется путем образования его кислых или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот с основными остатками, такими как амины, щелочи, или органические соли с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты и т. п. Фармацевтически приемлемые соли включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают без ограничения соли, полученные из неорганических и органических кислот, выбранных из 2-ацетоксибензойной, 2-гидроксиэтансульфоновой, уксусной, аскорбиновой, бензолсульфоновой, бензойной, дикарбоновой, угольной,

лимонной, эдетовой, этандисульфоновой, 1,2-этансульфоновой, фумаровой, глюкогептоновой, глюконовой, глутаминовой, гликолевой, гликолиларсаниловой, гексилрезорциновой, гидрабаминовой, бромистоводородной, хлористоводородной, йодистоводородной, гидроксималеиновой, гидроксинафтойной, изэтионовой, молочной, лактобионовой, лаурилсульфоновой, малеиновой, яблочной, миндальной, метансульфоновой, напсиловой, азотной, щавелевой, памовой, пантотеновой, фенилуксусной, фосфорной, полигалактуроновой, пропионовой, салициловой, стеариновой, основного ацетата, янтарной, сульфаминовой, сульфаниловой, серной, дубильной, винной, толуолсульфоновой кислот и часто встречающихся аминокислот, *например*, глицина, аланина, фенилаланина, аргинина и т. д.

[01530] Другие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли капроновой кислоты, циклопентанпропионовой кислоты, пировиноградной кислоты, малоновой кислоты, 3-(4-гидроксибензоил)бензойной кислоты, коричной кислоты, 4-хлорбензолсульфоновой кислоты, 2-нафталинсульфоновой кислоты, 4-толуолсульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, 4-метилбицикло-[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновой кислоты, 3-фенилпропионовой кислоты, триметилуксусной кислоты, трет-бутилуксусной кислоты, муконовой кислоты и т. п. Настоящее изобретение также охватывает соли, образующиеся, когда протон кислоты, присутствующий в исходном соединении, либо заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, либо взаимодействует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглюкамин и т. п. Понятно, что в солевой форме соотношение соединения и катиона или аниона соли может составлять 1:1 или любое соотношение, отличное от 1:1, например, 3:1, 2:1, 1:2 или 1:3.

[01531] Следует понимать, что все ссылки на фармацевтически приемлемые соли включают формы присоединения растворителя (сольваты) или кристаллические формы (полиморфы), определенные в данном документе, тех же солей.

[01532] Соединения по настоящему изобретению также можно получать в виде сложных эфиров, например, фармацевтически приемлемых сложных эфиров. Например, функциональную группу карбоновой кислоты в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, метиловый, этиловый или другой сложный эфир. Также, спиртовую группу в соединении можно преобразовать в ее соответствующий сложный эфир, например, ацетат, пропионат или другой сложный эфир.

[01533] Соединения или их фармацевтически приемлемые соли можно вводить перорально, назально, трансдермально, легочным путем, ингаляционно, трансбуккально, сублингвально, внутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, ректально, интраплеврально, интратекально и парентерально. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят перорально. Специалисту в данной области техники будут понятны преимущества определенных путей введения.

[01534] Схему приема с использованием соединений выбирают в соответствии с

рядом факторов, включающих тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; степень тяжести состояния, подлежащего лечению; путь введения; функцию почек и печени пациента и конкретное используемое соединение или его соль. Рядовой врач или ветеринар может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, требуемое для предупреждения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[01535] Подходящие методики составления и введения раскрытых соединений можно найти в Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли применяют в виде фармацевтических препаратов в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают инертные твердые наполнители или разбавители и стерильные водные или органические растворы. В таких фармацевтических композициях соединения будут присутствовать в количествах, достаточных для получения требуемой величины дозировки в диапазоне, описанном в данном документе.

[01536] Все используемые в данном документе процентные значения и соотношения указаны по весу, если не указано иное. Другие признаки и преимущества настоящего изобретения очевидны из различных примеров. Представленные примеры иллюстрируют различные компоненты и методологию, пригодные при осуществлении настоящего изобретения на практике Примеры не ограничивают заявленное изобретение. Основываясь на настоящем изобретении, специалист в данной области техники сможет идентифицировать и использовать другие компоненты и методологию, пригодные для осуществления настоящего изобретения на практике.

[01537] В схемах синтеза, описанных в данном документе, соединения могут быть изображены в одной конкретной конфигурации с целью упрощения. Такие конкретные конфигурации не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение тем или иным изомером, таутомером, региоизомером или стереоизомером, равно как и не исключаются смеси изомеров, таутомеров, региоизомеров или стереоизомеров; однако следует понимать, что данный изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер может характеризоваться более высоким уровнем активности, чем другой изомер, таутомер, региоизомер или стереоизомер.

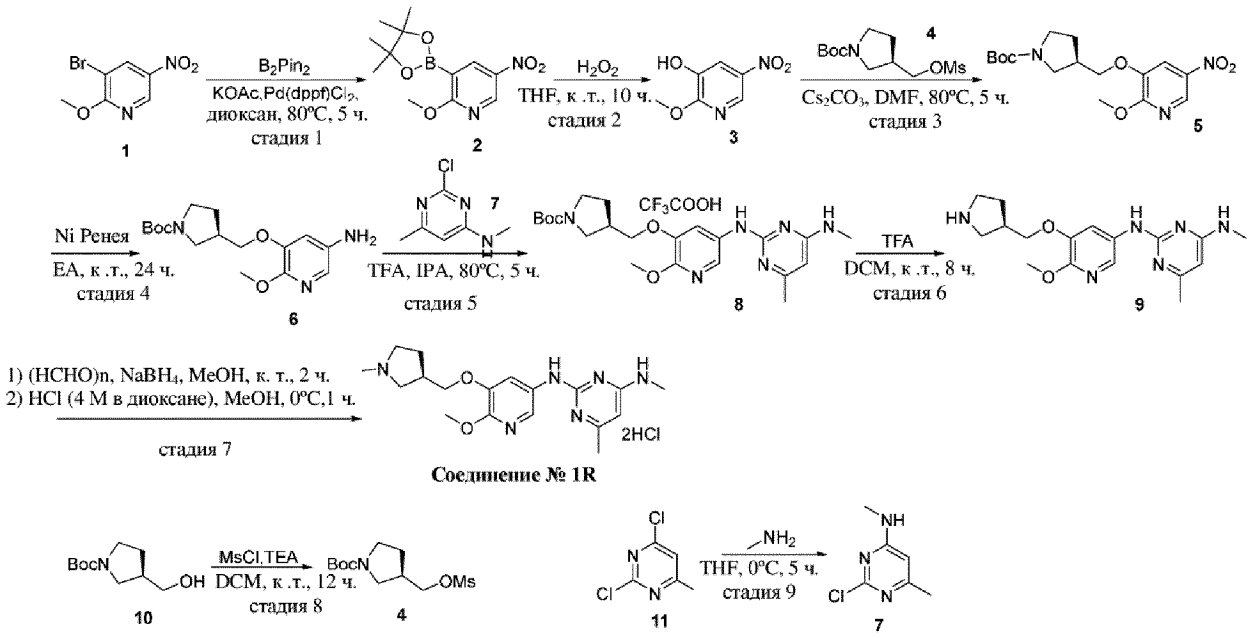
[01538] Соединения, разработанные, выбранные и/или оптимизированные с помощью вышеописанных способов, после их получения можно охарактеризовать с помощью множества анализов, известных специалистам в данной области техники, для определения того, обладают ли данные соединения биологической активностью. Например, молекулы можно охарактеризовать с помощью традиционных анализов, включающих без ограничения описанные ниже анализы, для определения того, обладают ли данные молекулы прогнозируемой активностью, активностью связывания и/или специфичностью связывания.

[01539] Кроме того, для ускорения исследования с применением таких анализов можно применять высокопроизводительный скрининг. Вследствие этого можно добиться быстрого скрининга описанных в данном документе молекул в отношении их активности с применением методик, известных из уровня техники. Общая методология осуществления высокопроизводительного скрининга описана, например, в Devlin (1998), High Throughput Screening, Marcel Dekker, и в патенте США № 5763263. В высокопроизводительных анализах могут применяться одна или несколько разных методик анализов, включая без ограничения описанные ниже.

[01540] Все публикации и патентные документы, упоминаемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки, как если бы каждая(каждый) из такой публикации или такого документа была(был) конкретно и отдельно указана(указан) как включенная(включенный) в данный документ посредством ссылки. Цитирование публикаций и патентных документов не подразумевается в качестве признания того, что любой такой документ принадлежит к известному уровню техники, а также не представляет собой какое-либо признание в отношении их содержания или даты. В данном документе настоящее изобретение было описано посредством письменного описания, при этом специалисту в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение может быть реализовано на практике в различных вариантах осуществления, и что вышеизложенные описание и нижеизложенные примеры приведены в целях иллюстрации, а не ограничения прилагаемой формулы изобретения.

Пример 1. Синтез соединения 1R ((R)-N2-(6-метокси-5-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина)

Схема 1



[01541] *Стадии 1 и 2.* Загружали диоксан (10,4 л, 8 об.), соединение **1** (1,3 кг, 1,0 экв.), KOAc (1,65 кг, 3,0 экв.) и B_2Pin_2 (1,7 кг, 1,2 экв.) загружали в реактор объемом 20 л. Раствор барботировали азотом с удалением какого-либо избытка кислорода в течение 1

часа при 20~30°C**.** В реакторе в смесь добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (125,6 г, 0,03 экв.) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 80~90°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при до тех пор, пока с помощью HPLC не наблюдали, что реакция завершена. Реакционную смесь охлаждали до 20~30°C и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали диоксаном (2,6 л, 2 об.). Отфильтрованные растворы объединяли и концентрировали и затем переносили в реактор объемом 20 л. Добавляли H_2O_2 (3,25 л, 2,5 об.) при 20~50°C и температуру повышали с 23 до 50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30~60 мин. до тех пор, пока с помощью HPLC не наблюдали, что реакция завершена. В смесь добавляли H_2O (6,5 л, 5 об.) и смесь дважды экстрагировали с помощью DCM (13,0 л, 10 об.). Органическую фазу собирали и дважды промывали 15% солевым раствором (6,5 л, 5 об.) и затем дважды экстрагировали с помощью 15% Na_2CO_3 (6,5 л, 5 л). Водную фазу собирали и значение pH регулировали от 10~11 до 4~5 с помощью 3 M HCl. Затем водную фазу дважды экстрагировали с помощью EA (13,0 л, 10,0 об.). Органическую фазу собирали и концентрировали до почти сухого состояния и во взвесь добавляли гептан (6,5 л, 5,0 об.) в течение 1 часа при 20~30°C. Взвесь фильтровали и осадок на фильтре промывали гептаном (650 мл, 0,5 об.), высушивали в печи при 30~40°C в течение ночи с получением 650,2 г продукта в виде коричневого твердого вещества с чистотой: 99,6%, выход: 67,8%.

[01542] *Стадия 3.* Загружали DMF (9,0 л, 10,0 об.), Cs_2CO_3 (3,5 кг, 2,0 экв.), соединение **3** (900 г, 1,0 экв.) и соединение **4** (1,5 кг, 1,0 экв.) в реактор объемом 20 л. Смесь нагревали до 80~85°C и затем перемешивали в течение 6 часов до тех пор, пока с помощью HPLC не наблюдали количество соединения **3** менее 2,0% (в данном случае наблюдали 1,6%). Смесь охлаждали до 20~30°C и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью EA (18,0 л, 20,0 об.). Фильтрованные растворы объединяли и три раза промывали 15% солевым раствором (4,5 л, 5,0 об.). Органическую фазу концентрировали в вакууме до сухого состояния с получением продукта в виде коричневого твердого вещества (1808,0 г, чистота: 97,8%, выход: 94,6%).

[01543] *Стадия 4.* Загружали соединение **5** (900,0 г, 1,0 экв.), EtOAc (9,0 л, 10,0 об.) и Pd/C (водный, концентрация Pd 10%, 45,0 г, 5% вес/вес) в реактор высокого давления объемом 20 л. Реактор вакуумировали и три раза продували азотом. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов путем продувания водородом при 5~10 атмосфер при 20~30°C до тех пор, пока образец для HPLC не демонстрировал завершение реакции. Реактор вакуумировали и три раза продували азотом. Смесь фильтровали через диатомит и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (900 мл, 1,0 об). Фильтрованные растворы объединяли и концентрировали до сухого состояния в вакууме при 30~40°C с получением продукта в виде темно-коричневого масла (1640,0 г, чистота: 98,2%).

[01544] *Стадия 5.* Загружали соединение **6** (794,4 г, 1,0 экв.) IPA (8,0 л, 5,0 об.) и TFA (980,0 г, 2,0 экв.) в реактор объемом 50 л. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при комнатной температуре. В реактор загружали раствор соединения **7** (1630,0 г, 1,0 экв.) в IPA (13,0 л, 8,0 об.). Смесь нагревали до 75~85°C и перемешивали в

течение 1~2 часов при 75~85°C до тех пор, пока с помощью HPLC не наблюдали, что реакция завершена. Смесь охлаждали до 15~25°C и перемешивали в течение 2 часов при 15~25°C. Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали гептаном (1,6 л, 1,0 об.) и высушивали в печи в течение 16 часов при 35~45°C с получением продукта в виде светло-коричневого твердого вещества (2006,0 г, чистота: 95,7%).

[01545] *Стадия 6.* Загружали соединение **8** (2000,0 г, 1,0 экв.), DCM (20,0 л, 10,0 об.) и TFA (3509,0 г, 10,0 экв.) в реактор объемом 50 л. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 20~30°C до тех пор, пока с помощью HPLC не наблюдали, что реакция завершена (не наблюдали исходного материала). Затем реакционную смесь концентрировали до почти сухого состояния (светло-коричневое масло). В смесь добавляли MeOH (4,0 л, 2,0 об.) и смесь перемешивали в течение 1~2 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре добавляли в реактор объемом 50 л с MeOH (10,0 л, 5,0 об.) и H_2O (4,0 л, 2,0 об.). Регулировали величину pH смеси до 11~12 с помощью 10% раствора NaOH. Полученную смесь дважды экстрагировали с помощью DCM (16,0 л, 8,0 об.). Органические фазы объединяли, высушивали с помощью Na_2SO_4 (2,0 кг) и фильтровали. Фильтрованный раствор концентрировали до сухого состояния с получением продукта в виде 1,1 кг светло-розового твердого вещества. (чистота: 98,8%, выход: 90,2%).

[01546] *Стадия 7.* Загружали соединение **9** (1,0 кг, 1,0 экв.), MeOH (10,0 л, 10,0 об.) и $(HCHO)_n$ (104,6 г, 1,2 экв.) в реактор объемом 20 л. В смесь добавляли $NaBH_4$ (165,0 г, 1,5 экв.) при температуре ниже 30°C. Образец смеси отбирали для HPLC, с помощью которой демонстрировали, что оставалось 3,0% исходного материала. В смесь дополнительно добавляли $NaHB_4$ (33,0 г, 0,3 экв.) при температуре ниже 30°C. Образец смеси отбирали для HPLC, с помощью которой снова демонстрировали, что оставалось 3,0% исходного материала. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl (8,0 л, 8,0 об.) в течение более 2 часов. Значение pH смеси регулировали до 9~10 с помощью 10% водного раствора NaOH и затем смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь дважды экстрагировали с помощью EA (10,0 л, 10,0 об.). Органические фазы объединяли и концентрировали в вакууме до сухого состояния. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с использованием EA: MeOH: TEA (50:1:0,005~10:1:0,005) с получением 750,0 г свободного основания соединения 1R в виде желтого твердого вещества (чистота: 98,9%).

[01547] **Свободное основание типа A.** С помощью XRPD обнаружили, что соединение 1R в виде свободного основания типа A обладало слабыми кристаллическими характеристиками. Кривая TGA демонстрировала 7,9% потерю веса на 100°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму около 86,9°C и возможную экзотерму при 154,5°C с последующей другой эндотермой при 199,1°C (пик). Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдаемый обратимый тепловой поток на кривой DSC демонстрировал возможную эндотерму плавления около 208,0°C (пик). Наблюдали двулучепреломляющие стержневидные кристаллы и аморфный материал для соединения

1R в виде свободного основания типа A при PLM.

[01548] **Свободное основание типа B.** Соединение 1R в виде свободного основания типа B получали путем суспендирования соединения 1R в виде свободного основания типа A в EtOAc. С помощью XRPD обнаружили, что образец был кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 2-1. TGA демонстрировала потерю веса 4,4% вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала множественные эндотермы и экзотермы. Масштабирования соединения 1R в виде свободного основания типа B до 100 мг успешно достигали путем суспендирования типа A в ацетоне. Масштабированная партия соединения 1R в виде свободного основания типа B демонстрировала спектрограмму XRPD, аналогичную исходной удачной попытке. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для масштабированного образца соединения 1R в виде свободного основания типа B при PLM.

Таблица 2-1. Основные дифракционные пики XRPD соединения 1R в виде свободного основания типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,393	981,7
2	11,796	243,4
3	14,1961	317,5
4	18,207	316,9
5	19,146	277,9
6	25,668	1509,5
7	26,412	791,6
8	29,308	209,0

[01549] *СТАДИЯ 7, ПРОДОЛЖЕНИЕ.* Загружали чистое свободное основание соединения 1R (700,0 г, 1,0 экв.) и MeOH (5,6 л, 8,0 об.) в реактор объемом 10 л. Смесь перемешивали в течение 15~30 мин. до растворения смеси. Образованный раствор фильтровали и отфильтрованное твердое вещество промывали с помощью MeOH (1,4 л, 2,0 об.). Фильтрованные растворы объединяли, переносили в реактор объемом 20 л и охлаждали до 0~10°C. По каплям в него добавляли смесь HCl и EA (2,0 M/л, 2,44 л) в течение приблизительно 1 часа при 0~10°C. Затем полученную смесь разбавляли с помощью MeOH (3,5 л, 5,0 об.) при 0~10°C, перемешивали в течение 1 часа при 0~10°C и фильтровали. Осадок на фильтре суспендировали с EA (5,6 л, 8,0 об.) в течение 1 часа при комнатной температуре и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью EA (1,4 л, 2,0 об.) и высушивали в вакууме при 60°C в течение 24 часов с получением 640,0 г гидрохлоридной соли соединения 1R в виде грязно-белого твердого вещества (чистота: 99,1%).

[01550] **Гидрохлоридная соль типа A.** С помощью XRPD обнаружили, что

соединение 1R в виде гидрохлоридной соли типа A являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 2-2. Кривая TGA демонстрировала потерю веса 3,9% вплоть до 100°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму около 72,7°C и возможную эндотерму плавления при 249,6°C (пик), сопровождающуюся разложением. Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы и кристаллы неправильной формы для соединения 1R в виде гидрохлоридной соли типа A при PLM. DVS для гидрохлоридной соли типа A демонстрировала ~ 8% поглощение воды при 25°C/80% RH, что указывает на то, что гидрохлоридная соль типа A является гигроскопичной. Для гидрохлоридной соли типа A не наблюдали изменений в спектрограмме XRPD до и после проведения DVS.

Таблица 2-2. Основные дифракционные пики XRPD соединения 1R в виде гидрохлоридной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,193	228,5
2	7,215	224,7
3	7,997	436,4
4	8,830	345,9
5	12,423	342,8
6	13,259	164,9
7	17,654	139,4
8	26,204	614,9

Получение промежуточных соединений

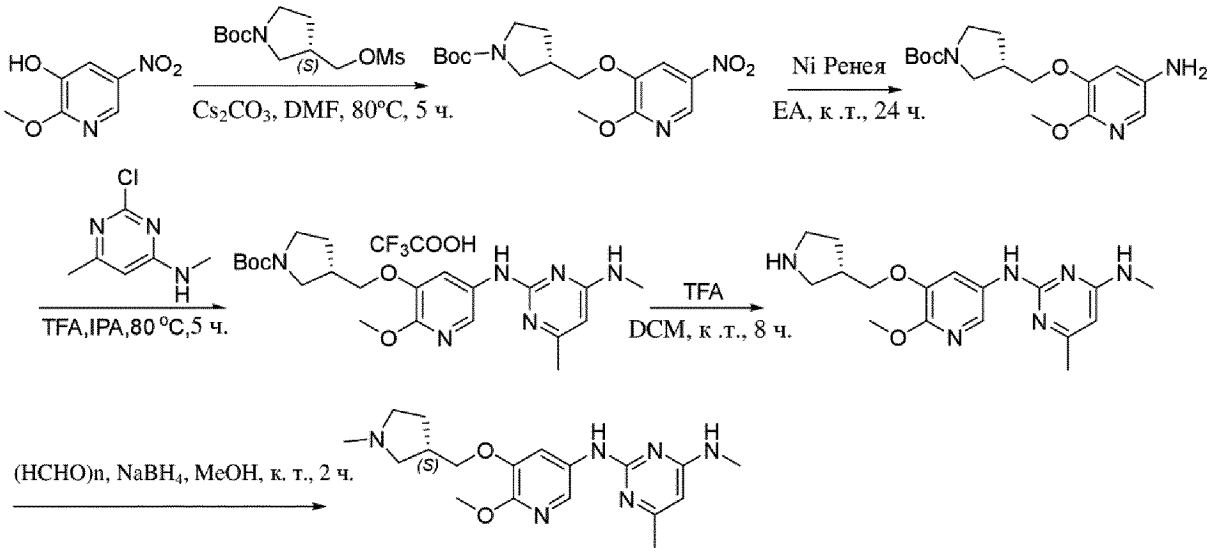
[01551] *СТАДИЯ 8.* Загружали DCM (10,4 л, 8 об.), соединение **10** (1300 г, 1,0 экв.) и TEA (848,3 г, 1,3 экв.) в реактор объемом 20 л. Смесь охлаждали до 0~5°C. В смесь добавляли по каплям раствор MsCl (812,4 г, 1,1 экв.) в DCM (2,6 л, 2 об.). Наблюдали повышение температуры от 3°C до 7°C. Смесь перемешивали в течение 1 часа при 5~25°C до завершения реакции (продемонстрированного с помощью LCMS). Реакционную смесь гасили водой (65 мл, 0,5 экв.) и полученную смесь концентрировали до почти сухого состояния. В смесь добавляли EA (13,0 л, 10 об.). Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EA (1,3 л, 1 об.). Органические фазы объединяли, три раза промывали 15% вес/вес солевым раствором (6,5 л, 5 об.) и затем концентрировали до приблизительно 1 об. В смесь добавляли н-гептан (13 л, 10 об.) и смесь перемешивали в течение 2 часов при 20~30°C. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали н-гептаном (0,65 л, 0,5 об.) и затем высушивали при 25~35°C в течение 16 часов с получением 1550 г продукта в виде белого твердого вещества с чистотой (98,1%), выход (84,2%).

[01552] *СТАДИЯ 9.* Загружали ацетонитрил (12,0 л, 12 об.) и 2,4-дихлор-6-метилпиримидин (1,0 кг, 1,0 экв.) в реактор объемом 20 л. Смесь охлаждали до 0~5°C и в

смесь добавляли K_2CO_3 (2,5 кг, 3,0 экв.) и $CH_3NH_2 \cdot HCl$ (497,0 г, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи (приблизительно 16 ч.) при комнатной температуре. Отбирали образец для LCMS-анализа, который демонстрировал, что оставшийся исходный материал составляет менее 0,5%. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EA (500 мл, 0,5 об.). Фильтрованные растворы объединяли и концентрировали до приблизительно 2~3 об., затем разбавляли с помощью EA (10,0 л, 10 об.). Полученный раствор дважды промывали солевым раствором половинной концентрации (5 об.). Органическую фазу собирали и концентрировали до почти сухого состояния (объединяли с тремя другими партиями). Полученный осадок на фильтре загружали в TBME (46,4 л, 8,0 об.) и смесь суспендировали при 45~50°C в течение приблизительно 8 часов до тех пор, пока изомер не составлял менее 1,0%. Смесь охлаждали до приблизительно 30°C и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью TBME (5,8 л, 0,1 об.) и затем высушивали при 30~40°C в течение 16 часов с получением 2,4 кг продукта в виде грязно-белого твердого вещества (чистота: 99,8%, выход: 42,9%).

Пример 2. Синтез соединения 1S ((S)-N2-(6-метокси-5-((1-метилпирролидин-3-ил)метокси)пиридин-3-ил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина)

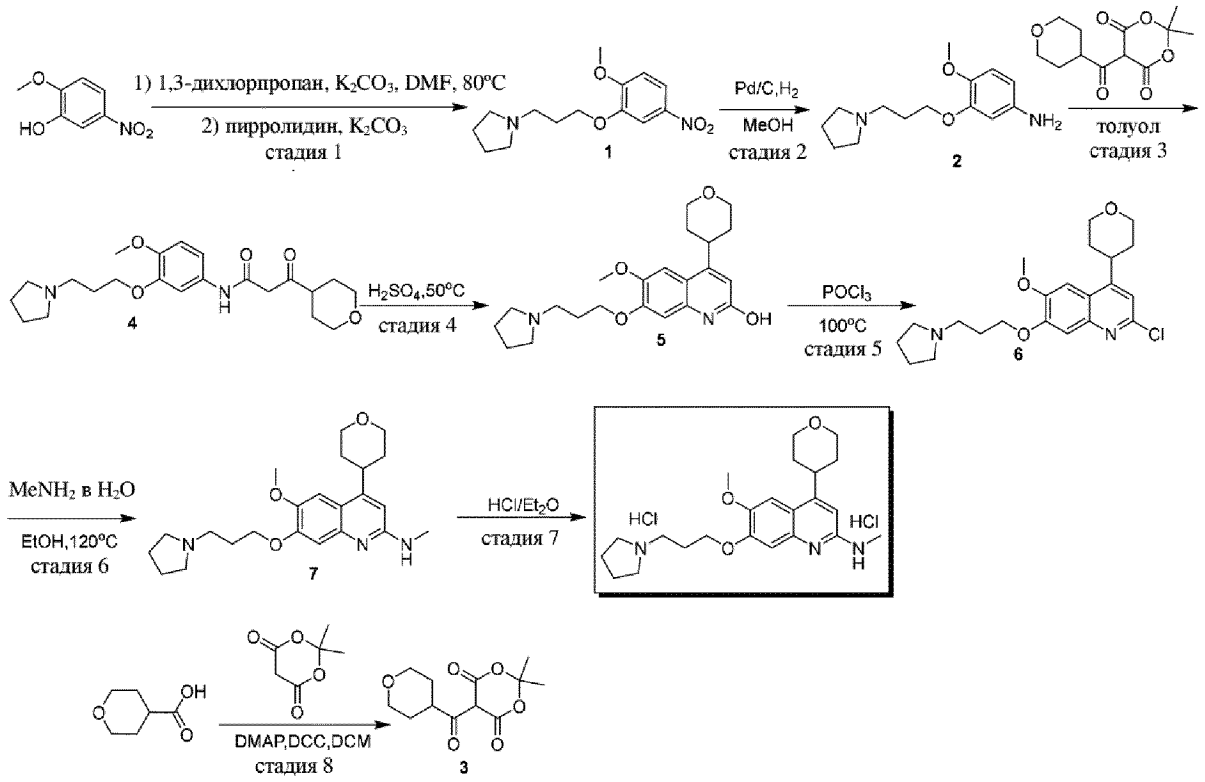
Схема 2



[01553] Соединение 1R синтезировали в соответствии со схемой 2, проиллюстрированной выше.

Пример 3. Синтез соединения 2 (6-метокси-N-метил-7-(3-(пирролидин-1-ил)пропокси)-4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)хинолин-2-амина)

Схема 3



[01554] *Стадия 1.* В 4-горлую круглодонную колбу объемом 20 л помещали 2-метокси-5-нитрофенол (1090 г, 6,44 моль, 1,00 экв.), 1,3-дихлорпропан (867 г, 1,20 экв.), карбонат калия (1780 г, 12,88 моль, 2,00 экв.), N, N-диметилформамид (10 л). Смесь перемешивали при 80°C. Когда с помощью TLC указывали на полное расходование материала, обеспечивали возвращение к комнатной температуре. За этим следовало добавление карбоната калия (1780 г, 12,88 моль, 2,00 экв.), пирролидина (915 г, 2,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 80 градусах Цельсия. Полученный раствор разбавляли с помощью 10 л воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×10 л этилацетата и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали с помощью 3 × 3 л насыщенного водного раствора хлорида натрия. Смесь высушивали над безводным сульфатом натрия. Остаток наносили на колонку с силикагелем с использованием этилацетата (100%). Полученные твердые вещества перемешивали в PE в течение ночи. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 850 г (47%) 1-[3-(2-метокси-5-нитрофенокси)пропил]пирролидина в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *масса/заряд*): 281 [M+1].

[01555] *Стадия 2.* В 3-горлую круглодонную колбу объемом 3 л, которую продували водородом и в которой поддерживали инертную атмосферу водорода, помещали 1-[3-(2-метокси-5-нитрофенокси)пропил]пирролидин (250 г, 891,84 ммоль, 1,00 экв.), метанол (1,5 л), палладий на угле (50 г). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Параллельно отбирали три партии. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 640 г 4-метокси-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]анилина в виде красного масла. LC-MS: (ES, *масса/заряд*): 251 [M+1].

[01556] *Стадия 3*. В круглодонную колбу объемом 5000 мл помещали 4-метокси-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]анилин (640 г, 2,56 моль, 1,00 экв.), 2,2-диметил-5-[(оксан-4-ил)карбонил]-1,3-диоксан-4,6-дион (786 г, 3,07 моль, 1,20 экв.), толуол (5 л). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 100°С. Полученный раствор разбавляли с помощью 3 л хлороводорода (2 М) и водные слои объединяли. Регулировали величину pH раствора до 8 с помощью бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×3 л дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 470 г (45%) N-[4-метокси-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]фенил]-3-(оксан-4-ил)-3-оксопропанамида в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *масса/заряд*): 405 [M+1].

[01557] *Стадия 4*. В пластиковый химический стакан объемом 5 л помещали N-[4-метокси-3-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]фенил]-3-(оксан-4-ил)-3-оксопропанамид (470 г, 1,16 моль, 1,00 экв.), конц. H_2SO_4 (2 л). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при 50°С на водяной бане. Полученный раствор выливали на лед. Регулировали величину pH раствора до 9 с помощью гидроксида натрия. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×3 л дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 320 г (71%) 6-метокси-4-(оксан-4-ил)-7-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]хинолин-2-ола в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *масса/заряд*): 387 [M+1].

[01558] *Стадия 5*. В 4-горлую круглодонную колбу объемом 3 л помещали 6-метокси-4-(оксан-4-ил)-7-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]хинолин-2-ол (320 г, 827,98 ммоль, 1,00 экв.), $POCl_3$ (1 л). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при 100°С на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Оставшийся оксихлорид фосфора выливали на лед. Регулировали величину pH раствора до 8 с помощью бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×2 л дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. В результате получали 250 г (75%) 2-хлор-6-метокси-4-(оксан-4-ил)-7-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]хинолина в виде желтого твердого вещества. LC-MS: (ES, *масса/заряд*): 405 [M+1].

[01559] *Стадия 6.* В реактор высокого давления объемом 2 л помещали 2-хлор-6-метокси-4-(оксан-4-ил)-7-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]хинолин (250 г, 617,39 ммоль, 1,00 экв.), этанол (500 мл), NH_2Me в воде (300 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 3 дней при 120°С. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученный раствор разбавляли с помощью 2 л воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×2 л дихлорметана и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученные твердые вещества перемешивали в метаноле в течение 1 ч. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 130 г (53%) свободного основания соединения 2 в виде серого твердого вещества. LC-MS: (ES, *масса/заряд*): 400 [M+1].

[01560] **Свободное основание типа А**. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 2 являлось кристаллическим, и его обозначили как соединение 2 в виде свободного основания типа А. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 3-1. Результаты TGA демонстрировали потерю веса 0,2% вплоть до 100°С и 1,2% вплоть до 200°С, и кривая DSC демонстрировала эндотерму плавления при 179,2°С (температура начала). Наблюдали двулучепреломляющие стержневидные кристаллы для типа А при PLM. DVS образца типа А демонстрировала около 1,0% поглощения воды при RH от 0 до 80%, как видно из результатов, что указывает на то, что тип А является слегка гигроскопичным. После проведения DVS-теста не наблюдали изменения формы, как показано на наложении XRPD.

Таблица 3-1. Основные дифракционные пики XRPD соединения 2 в виде свободного основания типа А

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	7,977	2262,3
2	9,559	1272,8
3	12,594	1943,2
4	15,680	1720,1
5	15,972	768,5
6	18,622	700,8
7	19,182	1168,3
8	19,570	7150,8
9	23,190	782,8
10	30,041	1094,5

[01561] *Стадия 7*. В круглодонную колбу объемом 3 л помещали 6-метокси-N-метил-4-(оксан-4-ил)-7-[3-(пирролидин-1-ил)пропокси]хинолин-2-амин (130 г, 325,39 ммоль, 1,00 экв.), метанол (200 мл), хлороводород/Et_2O (500 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 20 мин. при комнатной температуре. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. Твердое вещество высушивали в сушильном шкафу при пониженном давлении. В результате получали 122 г (79%) дигидрохлоридной соли соединения 2 в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS: (ES, *масса/заряд*): 400 [M+1]. ^{1}H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 7,16 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,20 (t, J=5,7 Гц, 2H), 4,03 (dd, J=11,7, 3,8 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,71-3,60 (m, 4H), 3,42-3,27 (m, 3H), 3,11-2,96 (m, 5H), 2,25 (p, J=6,1 Гц, 2H), 2,16-2,02 (m, 2H), 1,97 (ddd, J=13,3, 8,6, 4,6 Гц, 2H), 1,78 (d, J=13,4 Гц, 2H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,66 (dd, J=12,8, 4,1 Гц, 1H).

[01562] **Гидрохлоридная соль типа А.** С помощью XRPD обнаружили, что соединение 2 в виде гидрохлоридной соли типа А являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 3-2. Результаты TGA демонстрировали потерю веса 3,8% вплоть до 100°С и демонстрировали эндотерму при 139,9°С (начало),

сопровождающуюся возможным разложением. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для гидрохлоридной соли типа A при PLM.

Таблица 3-2. Основные дифракционные пики XRPD соединения 2 в виде гидрохлоридной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,290	871,4
2	8,324	378,9
3	9,874	531,9
4	16,673	287,1
5	17,507	819,1
6	20,298	464,2
7	25,100	256,9
8	27,074	265,7

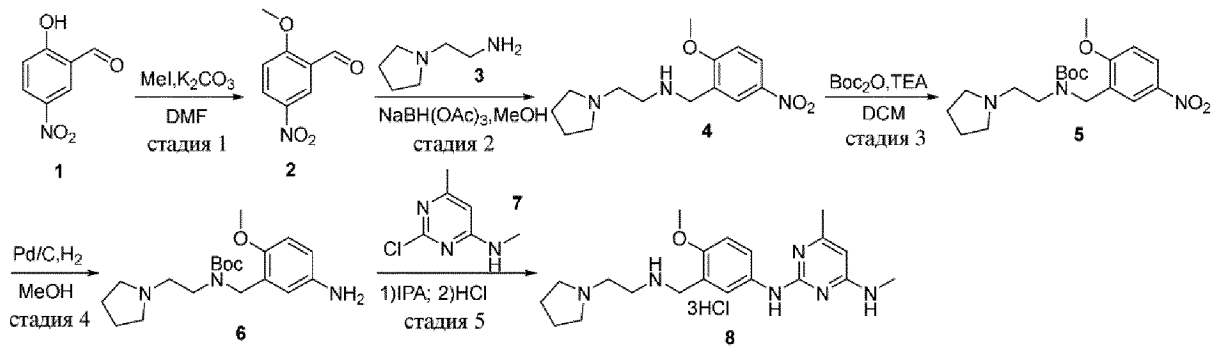
Синтез промежуточного соединения

[01563] *Стадия 8*. В 4-горлую круглодонную колбу объемом 10 л помещали оксан-4-карбоновую кислоту (500 г, 3,84 моль, 1,00 экв.), дихлорметан (4 л), 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (609 г, 4,23 моль, 1,10 экв.), 4-диметиламинопиридин (704 г, 5,76 моль, 1,50 экв.). После этого следовало добавление по каплям раствора DCC (800 г, 3,88 моль, 1,01 экв.) в дихлорметане (1000 мл) с перемешиванием при 0 градусов Цельсия. Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч. при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученный раствор промывали с помощью 3 × 2 л 2 М хлористоводородной кислоты. Затем полученное промывали с помощью 3 × 2 л насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученный раствор высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 900 г (91%) 2,2-диметил-5-[(оксан-4-ил)карбонил]-1,3-диоксан-4,6-диона в виде желтого твердого вещества.

[01564] LC-MS: (ES, *масса/заряд*): 255 [M-1].

Пример 4. Синтез соединения 3 (N2-(4-метокси-3-(((2-(пирролидин-1-ил)этил)амино)метил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина)

Схема 4



[01565] *Стадия 1.* В круглодонную колбу объемом 20 л загружали 2-гидрокси-5-нитробензальдегид (1,6 кг, 1,0 экв.) и DMF (8,0 л, 5,0 об./вес). В смесь добавляли K_2CO_3 (2,6 кг, 2,0 экв.) с последующим добавлением по каплям CH_3I (1,5 кг, 1,1 экв.) при 15~35°C. Реакционную смесь нагревали до 40-50°C. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока 2-гидрокси-5-нитробензальдегид не присутствовал в количестве менее 5,0%. В смесь добавляли воду (16 л, 10 об./вес). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при 20 ± 5°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой (3,2 л, 2,0 об./вес). Осадок на фильтре собирали и высушивали в вакууме при 40-50°C. В результате получали грязно-белый продукт (1,52 кг, чистота: 99,7%, выход: 87,4%).

[01566] *Стадия 2.* Загружали продукт со стадии 1 и MeOH в реактор объемом 50 л. В реакционную массу добавляли 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-амин и соединение **3** (960 г, 1,0 экв.) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа и медленно добавляли $NaB(OAc)_3$ (5,3 кг, 3,0 экв.) при 20-25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение двух часов при 20-25°C. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока соединение **2** не присутствовало в количестве менее 3%. В реакционную смесь добавляли 10% NaOH (водн.) при 15-20°C и смесь перемешивали в течение 30 минут. Значение pH раствора доводили до 8-9. Реакционную смесь концентрировали в вакууме при 35-40°C до приблизительно 10 об. Полученный раствор один раз экстрагировали с помощью DCM (9,0 л, 6,0 об./вес) и органический слой собирали. В органический слой добавляли HCl (3 н.)(водн.) при 15-20°C и перемешивали в течение 30 минут. Реакционная смесь достигала значения pH, составляющего 5-6. Смесь разделяли и водный слой собирали. Водный слой один раз промывали с помощью DCM (6,0 л, 4,0 об./вес). К водному слою добавляли DCM (7,5 л, 5,0 об./вес) и регулировали значение pH водного слоя до pH 8-9 с помощью карбоната натрия. Смесь разделяли и органический слой собирали. Водный слой один раз экстрагировали с помощью DCM (4,5 л, 3,0 об./вес) и органический слой собирали. Органические слои объединяли и концентрировали в вакууме при 35-40°C до приблизительно 3-4 об. В полученный раствор добавляли PE (7,5 л, 5,0 об./вес) и концентрировали до приблизительно 3-4 об. Раствор перемешивали в течение двух часов при 25 ± 5°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью PE (2,3 л, 1,5 об./вес). Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 40~50°C с получением желтого твердого продукта (1,6 кг, чистота: 98,8%, выход: 67,4%).

[01567] *Стадия 3.* Загружали соединение **4** (1,6 кг, 1,0 экв.) и DCM (16,0 л, 10 об./вес) в реакционный реактор объемом 50 л. В реакционную массе добавляли TEA (1,2 кг, 2,0 экв.) при 20-25°C. В смесь добавляли по каплям Boc_2O (1,4 кг, 1,0 экв.) при 15-25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 20-25°C. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока соединение **4** не присутствовало в количестве менее 3%. Реакционную смесь промывали водой (10,0 л, 6,0 об./вес) и органический слой собирали. Органический слой промывали 20% водным раствором NaCl (6,5 л, 4,0 об./вес)

и органический слой собирали. Органический слой концентрировали в вакууме при 35-40°C до приблизительно 3-4 об. В раствор добавляли н-гептан (8,0 л, 5,0 об./вес) и концентрировали до приблизительно 3-4 об. Раствор перемешивали в течение 3 часов при 25 ± 5°C. Раствор фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 3,2 л н-гептана. Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 40-50°C с получением продукта в виде желтого твердого вещества (2,0 кг, чистота: 98,6%, выход: 88,0%).

[01568] *Стадия 4.* В реакционный автоклав объемом 20 л загружали соединение **5** (800 г, 1,0 экв.) и MeOH (8,0 л, 10 об./вес). В реакционную массу добавляли Pd/C (40,0 г, 5,0%) при 20-25°C в атмосфере N_2 при постоянном давлении H_2, составляющем 10-15 атм. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при 20-25°C. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока соединение **5** не присутствовало в количестве менее 2%. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью MeOH (0,8 л, 1,0 об./вес). Раствор с фильтра концентрировали в вакууме при 35-40°C до сухого состояния. Получали продукт в виде желтого масла (725,0 г, чистота: 98,5%, выход: 96,9%).

[01569] *Стадия 5.* В реакционный реактор объемом 20 л загружали соединение **6** (670,0 г, 1,0 экв.) и IPA (670 мл, 10 об./вес). В реакционную массу добавляли соединение **7** (302,0 г, 1,0 экв.) при 20-25°C. В реакционную массу добавляли HCl в IPA (4 M) (956 мл, 2,0 экв.) при 20-25°C. Реакционную смесь нагревали до 80-85°C и перемешивали в течение 12 часов при такой же температуре. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока соединение **6** не присутствовало в количестве менее 3%. Реакционную смесь охлаждали до 30-40°C и в нее загружали HCl в IPA (4 M/л) (717 мл, 1,5 экв.) при такой же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 30-40°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью EtOAc (1,0 л, 1,5 об./вес). Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50-60°C с получением грязно-белого твердого вещества продукт (741 г, чистота: 100%, выход: 80,3%).

[01570] **Свободное основание типа А**. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 3 в виде свободного основания типа А, полученное в результате осуществления обычной процедуры синтеза, являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 4-1. Результат TGA демонстрировал потерю веса 4,4% вплоть до 130°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму при 93,2°C (пик), возможно связанную с потерей веса, и возможную эндотерму плавления при 151,6°C (пик), сопровождающуюся последующим разложением. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для соединения 3 в виде свободного основания типа А при PLM. DVS для образца соединения 3 в виде свободного основания типа А демонстрировала около 12,9% поглощения воды при RH от 0% до 80%, что указывает на то, что соединение 3 в виде свободного основания типа А являлось гигроскопичным. После проведения DVS-теста не наблюдали изменения формы, как показано с помощью XRPD.

Таблица 4-1. Основные дифракционные пики XRPD соединения 3 в виде свободного основания типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,269	502,5
2	8,343	356,2
3	12,408	244,9
4	14,734	464,3
5	15,943	338,5
6	17,276	238,8
7	23,067	241,2
8	25,637	1045,3
9	32,739	586,9

[01571] **Гидрохлоридная соль типа A.** С помощью XRPD обнаружили, что соединение 3 в виде гидрохлоридной соли из партии синтеза являлось кристаллическим, и его обозначили как соединение 3 в виде гидрохлоридной соли типа A. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 4-2. Результат TGA демонстрировал потерю веса 8,8% вплоть до 100°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму десольватации/дегидратации при 95,5°C, за которой следовали вероятные переходы плавление-кристаллизация-плавление, что указывает на то, что соединение 3 в виде гидрохлоридной соли типа A вероятно представляет собой сольват/гидрат.

Таблица 4-2. Основные дифракционные пики XRPD соединения 3 в виде гидрохлоридной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,816	1111,1
2	9,003	686,5
3	11,804	276,8
4	16,297	288,4
5	25,0519	354,3
6	25,559	833,2
7	26,330	280,5
8	27,613	524,9

[01572] **Гидрохлоридная соль, типы B и C.** Образец соединения 3 в виде гидрохлоридной соли типа A нагревали до 210°C и охлаждали до 25°C, и полученное твердое вещество демонстрировало другую спектрограмму XRPD, что наиболее вероятно соответствует безводному веществу, которое обозначили как соединение 3 в виде гидрохлоридной соли типа B. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице

4-3. Кривая DSC демонстрировала одну возможную эндотерму плавления при 256,0°C (пик). Соединение 3 в виде гидрохлоридной соли типа B считается ангидридом. DVS для образца соединения 3 в виде гидрохлоридной соли типа B демонстрировала поглощение воды 15,3% при 25°C/80% RH, что указывает на то, что соединение 3 в виде гидрохлоридной соли типа B является гигроскопичным. Для соединения 3 в виде гидрохлоридной соли типа B наблюдали изменение в спектрограмме XRPD до и после проведения DVS. Соединение 3 в виде гидрохлоридной соли после DVS демонстрировало такую же спектрограмму, что и образец соединения 3 в виде гидрохлоридной соли типа A после DVS, что указывает на существование новой гидратной формы, классифицированной как соединение 3 в виде гидрохлоридной соли типа C.

Таблица 4-3. Основные дифракционные пики XRPD соединения 3 в виде гидрохлоридной соли типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	11,753	409,1
2	12,295	679,9
3	16,851	572,6
4	22,331	455,0
5	23,055	241,4
6	23,565	295,9
7	25,329	820,0
8	27,496	563,1
9	28,054	284,2
10	30,059	408,4

[01573] **Сульфатная соль типа A.** Ручной скрининг соли проводили с применением соединения 3 в виде свободного основания типа A с применением примерно 100 мг исходного материала и 15 мкл концентрированной серной кислоты, смешанных в стеклянном флаконе объемом 20 мл при молярном соотношении 1:1 в ацетоне. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке при к. т. в течение 4 дней. Полученные твердые вещества выделяли и высушивали при 40°C в течение 4 часов. В результате анализа с помощью XRPD демонстрировали, что соединение являлось высококристаллическим, и его обозначили как соединение 3 в виде насыщенного сульфата типа A. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 4-4. Результат TGA демонстрировал потерю веса 0,68% вплоть до 100°C и 8,19% вплоть до 200°C, и кривая DSC демонстрировала две эндотермы при 170,9°C и 217,3°C (пик) с последующим возможным плавлением при 226,4°C (пик) и эндотермой при 275,3°C. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для сульфатной соли. Результаты ^{1}H-ЯМР демонстрировали, что ЯМР-спектр сульфатной соли был подобным спектру свободного основания. Результат DVS демонстрировал поглощение воды 20,5%

при 25°C/80% RH, что указывает на то, что соединение 3 в виде насыщенного сульфата типа A является высоко гигроскопичным. Не наблюдали значительного изменения формы для соединения 3 в виде насыщенного сульфата типа A после DVS, за исключением дополнительного пика около 2θ=7°.

Таблица 4-4. Основные дифракционные пики XRPD соединения 3 в виде сульфатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,225	1592,0
2	10,849	641,0
3	14,600	787,9
4	18,253	561,4
5	19,626	379,8
6	20,884	682,3
7	22,516	355,1
8	24,241	361,7
9	25,582	808,2
10	27,967	431,8

[01574] **Гликолятная соль, типы A и B.** Соединение 3 в виде гликолятной соли типа A получали из взвеси свободного основания и противоиона в ацетоне. Спектрограмма XRPD указывает на то, что она является кристаллической. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 4-5. Результат TGA демонстрировал потерю веса 10,6% вплоть до 100°C. Кривая DSC демонстрировала две эндотермы при 97,4°C и 111,5°C (пик) с последующими возможными фазовым переходом твердое вещество-твердое вещество или перекристаллизацией при 184,7°C и плавлением при 254,4°C (пик), что указывает на потенциальный сольват/гидрат.

Таблица 4-5. Основные дифракционные пики XRPD соединения 3 в виде гликолятной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,814	1655,0
2	8,996	905,7
3	11,768	410,4
4	13,147	277,6
5	16,275	306,9
6	20,437	273,6
7	23,632	292,3
8	25,023	323,8

9	25,519	700,3
10	27,587	401,1

[01575] Масштабированную партию гликолятной соли получали путем объединения ~100 мг свободного основания и гликолевой кислоты в стеклянном флаконе объемом 20,0 мл при соотношении API:кислотообразователь, составляющем около 1:1. После добавления 2 мл ацетона во флакон суспензию перемешивали в течение двух дней при к. т. Соль выделяли путем центрифугирования и высушивания в вакууме при 40°C в течение 4 часов. Обнаружили, что спектрограмма XRPD для данного материала отличалась от спектрограммы соединения 3 в виде гликолятной соли типа A, и его обозначили как соединение 3 в виде гликолятной соли типа B. Наблюдали двулучепреломляющие частицы для соединения 3 в виде гликолятной соли типа B. Результат TGA демонстрировал потерю веса 6,4% вплоть до 100°C и 11,1% вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала одну эндотерму при 103,9°C (пик) с последующей возможной экзотермой при 132,6°C и эндотермой при 231,9°C (пик). Результаты ^{1}H-ЯМР, продемонстрированные в анализе метиленовых протонов при ~3,9 ppm гликолята, указывали на то, что молярное соотношение API: кислотообразователь составляет 1:1. DVS соединения 3 в виде гликолятной соли типа B демонстрировала около 45,3% поглощения воды при RH от 0% до 80%. Соединение 3 в виде гликолятной соли демонстрировало способность поглощать влагу из воздуха после DVS-эксперимента.

[01576] **Сукцинатная соль типа A.** Соединение 3 в виде сукцината типа A получали из взвеси свободного основания и противоиона в ацетоне или EtOAc. Спектрограмма XRPD указывает на то, что она является кристаллической. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 4-6. Результат TGA демонстрировал потерю веса 6,7% вплоть до 100°C. Кривая DSC демонстрировала две эндотермы, при 92,4°C и 182,2°C (пик). Первая эндотерма, вероятно, связана с потерей растворителя, что указывает на гидрат/сольват.

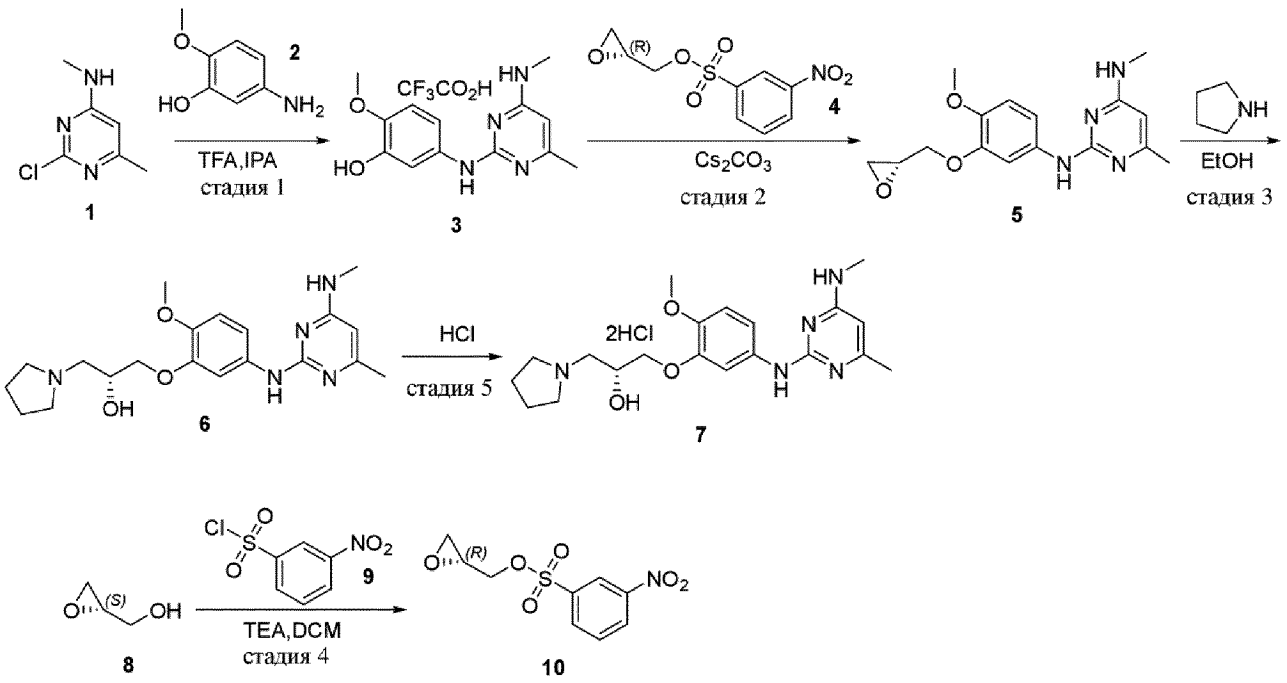
Таблица 4-6. Основные дифракционные пики XRPD соединения 3 в виде сукцинатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,840	701,3
2	7,564	1151,5
3	8,975	276,8
4	11,769	348,8
5	14,788	240,9
6	22,052	238,0
7	23,312	335,4
8	25,688	481,9

9	27,322	252,4
10	32,741	452,4

Пример 5. Синтез соединения 4R ((R)-1-(2-метокси-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенокси)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ола)

Схема 5



[01577] *Стадия 1.* В реактор объемом 20 л загружали IPA (7,2 л, 8 об.). В реактор в атмосфере азота добавляли 2-хлор-N,6-диметилпиримидин-4-амин (895,0, 1,0 экв.) и 5-амино-2-метоксифенол (**2**) (720,0, 1,0 экв.). По каплям добавляли TFA (1180,0 г, 2,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. при 80°C. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока соединение **2** не присутствовало в количестве ≤ 1%. Реакционную смесь охлаждали до 0-10°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью предварительно охлажденного IPA (1,35 л, 1,5 об). Осадок на фильтре высушивали с получением соединения **3** в виде серого твердого вещества (1,5 кг, чистота: 99,7%, выход: 77,4%).

[01578] *Стадия 2.* В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л загружали DMF (1,75 л, 5 об.) в атмосфере азота. В круглодонную колбу добавляли соединение **3** (350,0 г, 1,0 экв.) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (914,7 г, 3,0 экв.). В реакционную смесь добавляли соединение **4** (363,6 г, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. в атмосфере водорода при 20-30°C. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока INTB-1 не присутствовало в количестве ≤ 4%. В смесь добавляли воду (500 мл, 5 об.) и раствор перемешивали в течение 0,5 ч. Продукт четыре раза экстрагировали с помощью EA (500 мл, 5 об.) и органические фазы объединяли. Органическую фазу три раза промывали солевым раствором (500 мл, 5 об.). Органическую фазу концентрировали до 4-5 об. В полученный раствор загружали EtOH (500 мл, 5 об.) и раствор концентрировали до 4-5 об. В круглодонную колбу загружали EtOH (500 мл, 5 об.) и неочищенный продукт

переносили на следующую стадию.

[01579] *Стадия 3*. Неочищенный раствор со стадии 2 загружали в реактор объемом 5 л. Добавляли по каплям пирролидин (265,8 г, 4,0 экв.) при 20-30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию отслеживали до тех пор, пока соединение **5** не присутствовало в количестве ≤ 2%. Реакционную смесь концентрировали до 3-4 об. В полученный раствор дважды добавляли DCM (1750 мл, 5 об.) и концентрировали до 3-4 об. Органическую фазу дважды промывали водой (1750 мл, 5 об.). Водную фазу экстрагировали с помощью DCM (1050 мл, 3 об.). Органические фазы объединяли и высушивали с использованием Na_2SO_4. Органическую фазу дважды концентрировали до 3-4 об. В полученный раствор дважды добавляли ACN (1750 мл, 5 об.) и концентрировали до 3-4 об. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при 25-30°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ACN (350 мл, 1 об.). Добавляли MeOH (1400 мл, 2 об.) в другой реактор. Осадок на фильтре загружали в реактор и нагревали до 70°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение приблизительно 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 40°C и в нее добавляли ACN (1400 мл, 2 об.). Продолжали охлаждение реакционной смеси до 0-10°C и ее перемешивали в течение приблизительно 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ACN (700 мл, 1 об.). Осадок на фильтре высушивали в печи при 40°C в течение 16 ч. с получением 537,0 г конечного продукта в виде светло-коричневого твердого вещества с чистотой: 99,0%, энантиомерный избыток: 99,2% и 120,0 г с чистотой: 98,8%.

[01580] **Свободное основание типа А**. Соединение 4R в виде свободного основания типа А демонстрировало спектрограмму XRPD, по которой с помощью анализа XRPD определили его низкую кристалличность. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 5-1. Кривая TGA демонстрировала потерю веса 6,8% до 100°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму около 77,8°C с последующей эндотермой при 229,2°C и возможной экзотермой при 240,7°C, что указывает на то, что свободное основание типа А, вероятно, представляет собой сольват/гидрат. Обратимый тепловой поток на кривой mDSC демонстрировал возможную эндотерму плавления около 219,2°C (пик). Не было выявлено четкой морфологии, хотя двулучепреломление наблюдалось для свободного основания типа А при PLM.

Таблица 5-1. Основные дифракционные пики XRPD соединения 4R в виде свободного основания типа А

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,401	427,8
2	7,165	269,0
3	9,855	25,0
4	13,309	180,7
5	15,709	37,9

6	26,104	389,2

[01581] **Свободное основание типа B.** Соединение 4R в виде свободного основания типа B получали из взвеси свободного основания типа A в ацетоне. С помощью XRPD обнаружили, что образец являлся кристаллическим, и его обозначили как свободное основание типа B. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 5-2. Результат TGA демонстрировал потерю веса 2% вплоть до 100°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму при 77,5°C и возможную эндотерму плавления при 204,6°C (пик), что указывает на возможную сольватную/гидратную форму.

Таблица 5-2. Основные дифракционные пики XRPD соединения 4R в виде свободного основания типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,313	1577,1
2	6,729	2325,7
3	9,244	1516,2
4	12,658	754,3
5	13,129	1252,5
6	14,374	669,9
7	20,078	760,6
8	21,997	632,2
9	26,152	972,5
10	27,049	470,0

[01582] **Свободное основание типа C**. Тип A в виде 100 мг взвеси в ацетоне обеспечивал новую спектрограмму XRPD, отличную от свободного основания типа B, и его обозначили как соединение 4R в виде свободного основания типа C. Основные дифракционные пики XRPD соединения 4R в виде свободного основания типа C показаны в таблице 5-3. Результат TGA для соединения 4R в виде свободного основания типа C демонстрировал потерю веса 4,4% вплоть до 140°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму при 104,8°C и возможную эндотерму плавления при 248,0°C (пик) и предусматривала, вероятно, сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для масштабированного образца соединения 4R в виде свободного основания типа C при PLM. DVS для образца соединения 4R в виде свободного основания типа C демонстрировала около 8,7% поглощения воды при RH от 0% до 80%, указывая на то, что соединение 4R в виде свободного основания типа C являлось гигроскопичным. Для соединения 4R в виде свободного основания типа C после DVS-теста не наблюдали изменения формы, как показано на наложении XRPD.

Таблица 5-3. Основные дифракционные пики XRPD соединения 4R в виде свободного основания типа C

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	7,260	296,1
2	7,959	125,0
3	8,799	118,7
4	9,819	151,7
5	12,397	123,7
6	13,311	258,8
7	26,182	501,1

[01583] *Стадия 5*. В реактор объемом 20 л загружали MeOH (5300 мл, 10 об.). В реактор загружали соединение **6** (530,0 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение приблизительно 1 ч. до растворения твердого вещества. Смесь охлаждали до 0-10°C. Добавляли по каплям HCl/EA (3,0 экв., 1,0 моль/л) при 0-10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0-10°C. В раствор добавляли MTBE (7950 мл, 15 об.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при 0-10°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MTBE (1590 мл, 3 об.). Осадок на фильтре высушивали в печи при 40-45°C в течение 40 ч. с получением 615,0 г конечного продукта в виде грязно-белого твердого вещества с чистотой: 99,0%, энантиомерный избыток: 99,1%.

[01584] **Гидрохлоридная соль типа А.** С помощью XRPD обнаружили, что соединение 4R в виде гидрохлоридной соли типа А являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 5-2. Кривая TGA демонстрировала 7,8% потерю веса до 100°C. Ее кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму около 75,7°C с последующей возможной эндотермой плавления при 198,7°C (пиковая темп.). Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа А при PLM. DVS для образца соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа А демонстрировала около 4% поглощения воды при RH от 50% до 80% при 25°C, что указывает на то, что соединение 4R в виде гидрохлоридной соли типа А является гигроскопичным. Как продемонстрировано с помощью XRPD, для соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа А наблюдали изменение в спектрограмме XRPD до и после проведения DVS.

Таблица 5-2. Основные дифракционные пики XRPD соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа А

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,342	1254,8
2	11,800	460,3
3	14,498	756,8

4	15,511	345,0
5	19,355	255,8
6	25,503	1322,3
7	26,277	667,6
8	29,381	276,0

[01585] **Гидрохлоридная соль типа B.** Успешно получали до 100 мг соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа B в ацетоне путем отвешивания ~100 мг соединения 4R в виде свободного основания типа A в стеклянный флакон объемом 20,0 мл и добавления 2 мл ацетона во второй флакон с 42 мкл концентрированной хлористоводородной кислоты. В первый флакон добавляли разбавленный раствор кислоты при соотношении API:кислотообразователь около 1:1. Суспензию перемешивали в течение двух дней при к. т., после чего выделяли твердое вещество посредством центрифугирования и высушивания в вакууме при 40°C в течение 4 часов. Партия соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа B демонстрировала спектрограмму XRPD, соответствующую тому, что образец был кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 5-3. Результат TGA демонстрировал потерю веса 3,4% вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала возможную эндотерму плавления при 239,2°C (пик) в дополнение к широкой эндотерме при ~100°C, соответствующей потере веса. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа B при PLM. DVS для образца соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа B демонстрировала около 17,4% поглощения воды при RH от 0% до 80%, что указывает на то, что соединение 4R в виде гидрохлоридной соли типа B является высокогигроскопичным. После проведения DVS-теста не наблюдали изменения формы, как показано на наложении XRPD.

Таблица 5-3. Основные дифракционные пики XRPD соединения 4R в виде гидрохлоридной соли типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	7,198	1121,9
2	7,946	402,2
3	8,766	353,5
4	9,780	540,4
5	12,374	549,6
6	13,258	616,5
7	14,412	123,7
8	17,597	156,7
9	26,222	341,8

[01586] **Сукцинатная соль типа А.** Соединение 4R в виде сукцинатной соли типа А успешно получали в масштабе 100 мг путем отвешивания ~100 мг соединения 4R в виде свободного основания типа А и 61 мг кислоты в стеклянный флакон объемом 20,0 мл при соотношении API:кислотообразователь, составляющем около 1:1. Добавляли 2 мл ацетона во флакон и суспензию перемешивали в течение двух дней при к. т. Твердое вещество выделяли путем центрифугирования и высушивания в вакууме при 40°C в течение 4 часов. Масштабированная партия демонстрировала XRPD, соответствующую кристаллическому твердому веществу. Основные дифракционные пики XRPD удачно выделенной сукцинатной соли показаны в таблице 5-4. Результат TGA демонстрировал потерю веса 2,0% вплоть до 120°C. Кривая DSC демонстрировала множественные эндотермы при 88,7°C, 147,0°C, 193,6°C (пик) с последующим экзотермическим пиком при 232,0°C (пик). Наблюдали двулучепреломляющие частицы для сукцинатной соли. DVS для сукцинатной соли демонстрировала около 9,6% поглощения воды при RH от 0% до 80%, что указывает на то, что сукцинатная соль является гигроскопичной. После проведения DVS-тестирования не наблюдали изменения формы.

Таблица 5-3. Основные дифракционные пики XRPD соединения 4R в виде сукцинатной соли типа А

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,313	1577,1
2	6,7285	2325,7
3	9,244	1516,2
4	12,658	754,3
5	13,129	1252,5
6	14,374	669,9
7	20,078	760,6
8	21,997	632,2
9	26,152	972,5
10	27,049	470,0

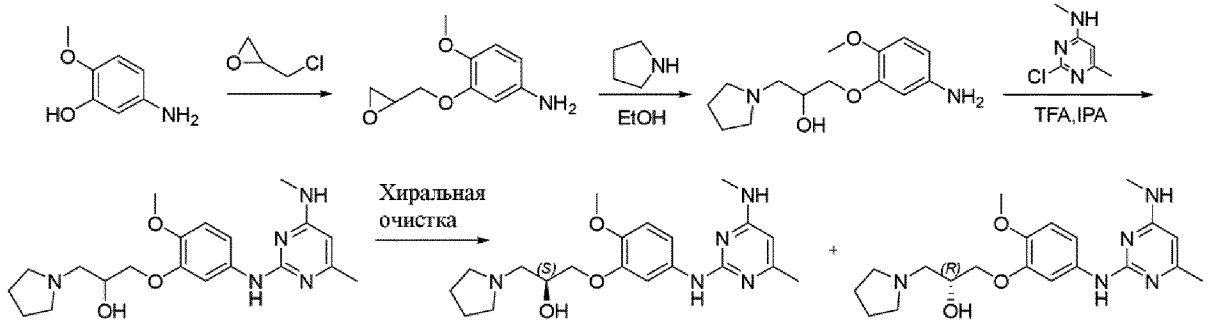
Синтез промежуточного соединения

[01587] *Стадия 4.* В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 л загружали DCM (2 л, 10 об.) в атмосфере азота. Раствор охлаждали до температуры от −20 до −30°C. В реакционную смесь добавляли TEA (409,5 г, 1,5 экв.) в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор DCM (2 л, 10 об.) и 3-нитробензол-1-сульфонилхлорид (200,0 г,1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. в атмосфере водорода при температуре от −10 до −20°C. Реакцию отслеживали посредством HPLC до тех пор, пока 3-NsCl не присутствовал в количестве ≤ 2%. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью DCM (400 мл, 2 об.). Фильтрат собирали и дважды промывали водой (1 л, 5 об.). Органическую фазу собирали и концентрировали до 3-4 об./вес. В раствор дважды

добавляли MTBE (1 л, 5 об.) и его концентрировали до 3-4 об. В раствор добавляли i-PrOH (200 мл, 1 об.) и воду (3 л, 15 об.) и перемешивали в течение 3 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (400 мл, 2 об.). Осадок на фильтре высушивали в печи при 40°C в течение 16 ч. с получением 520,0 г продукта в виде грязно-белого твердого вещества с чистотой: 97,8%, выход: 72,7%.

Пример 6. Синтез соединения 4S ((S)-1-(2-метокси-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенокси)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-2-ола)

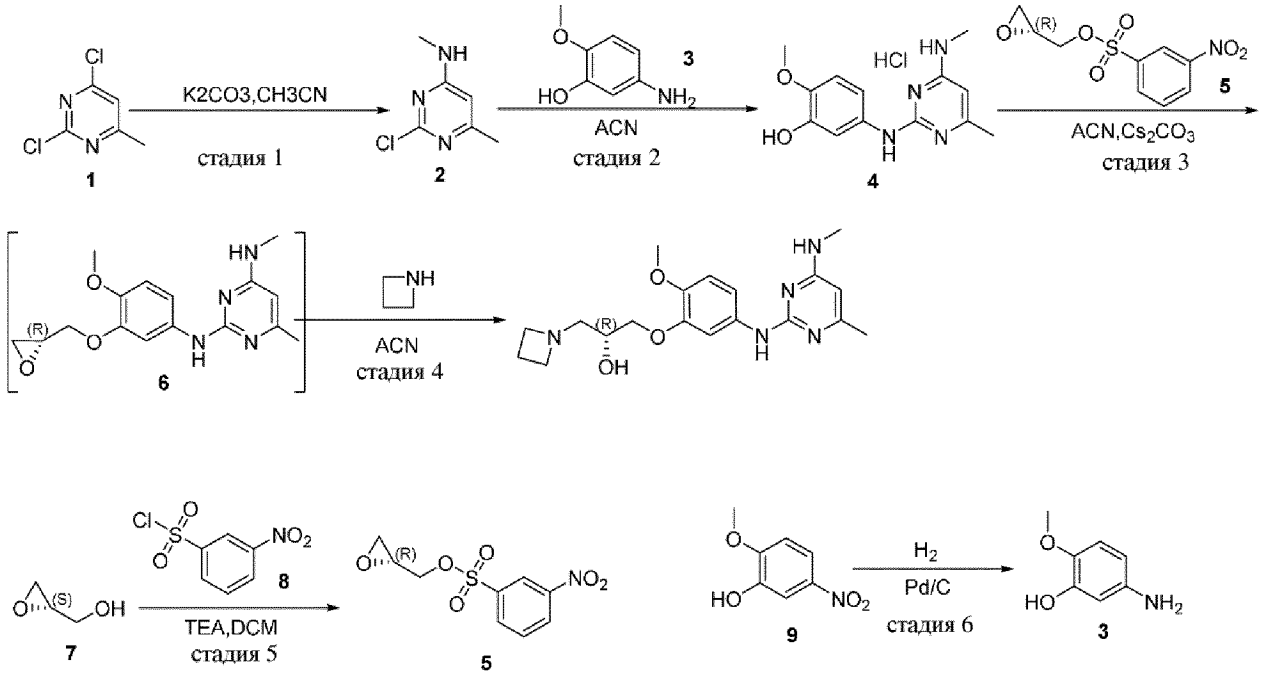
Схема 6



[01588] Соединение 4S синтезировали в соответствии со схемой 6, проиллюстрированной выше.

Пример 7. Синтез соединения 5R ((R)-1-(азетидин-1-ил)-3-(2-метокси-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропан-2-ола)

Схема 7



[01589] *Стадия 1.* В колбу объемом 50 л загружали 2,4-дихлор-6-метилпиримидин (2,0 кг, 1,0 экв.) и ацетонитрил (40,0 л, 20,0 об./вес). В реактор объемом 50 л добавляли безводный порошок K_2CO_3 (5,1 кг, 3,0 экв.). Смесь охлаждали до 0-5°C. В смесь добавляли гидрохлорид метанамина (992,4 г, 1,2 экв.) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение по меньшей мере 12 часов при 0-25°C. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до

тех пор, пока 2,4-дихлор-6-метилпиримидин не присутствовал в количестве менее 1,0%. Затем реакционную смесь объединяли с дополнительной партией материала размером 2 кг. Реакционную смесь фильтровали и органическую фазу концентрировали в вакууме до 2-3 об. при 30-40°C. Осадок на фильтре промывали с помощью DCM (20,0 л, 5,0 об./вес). К фильтрату добавляли DCM (44,0 л, 11,0 об./вес). Органическую фазу в DCM промывали 15% солевым раствором (20,0 л, 5,0 об./вес). Органическую фазу концентрировали в вакууме до 3-4 об. при 30-40°C. В раствор добавляли толуол (20,0 л, 5,0 об./вес) и смесь концентрировали до приблизительно 5 об./вес. В раствор добавляли толуол (20,0 л, 5,0 об./вес) и смесь концентрировали до приблизительно 8 об. В реактор объемом 50 л загружали толуол (16,0 л, 4,0 об./вес, всего 12 об./вес). Реакционную смесь нагревали до 60-65°C и перемешивали до тех пор, пока смесь не растворялась полностью. Раствор охлаждали до 35°C в течение 3 часов, и твердое вещество выпадало в осадок при приблизительно 36°C. Смесь перемешивали в течение приблизительно 3 часов при 35-38°C. Раствор охлаждали до 28-33°C в течение приблизительно 2 часов. Смесь перемешивали в течение приблизительно 2 часов при 28~33°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали толуолом (12 л, 3,0 об./вес). Неочищенный осадок на фильтре объединяли с двумя другими партиями размером 2 кг. В реактор в атмосфере азота загружали MTBE (19,4 л, 6,0 об./вес). В реактор добавляли неочищенное соединение **2** (3,24 кг, 1,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50-55°C и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь медленно охлаждали до 10-15°C со средним охлаждением каждый час, составляющим 10-15°C. Реакционную смесь выдерживали при 10-15°C и перемешивали в течение по меньшей мере 4 часов. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью MTBE (3,2 л, 1,0 об./вес). Осадок на фильтре высушивали в вакууме при 50-55°C в течение 16 часов до тех пор, пока LOD не превышал 1,0%. Получали продукт в виде грязно-белого твердого вещества (3,0 кг) с чистотой 99,9%, выход: 38,8%.

[01590] *Стадия 2.* В реактор объемом 5000 мл загружали ACN (3000 мл, 10 об./вес) и соединение **2** (300,0 г, 1,0 экв.). В реактор добавляли соединение **3** (264,9 г, 1,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70-75°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 70-75°C. Реакцию отслеживали до тех пор, пока соединение **3** не присутствовало в количестве $\leq$ 1%. Реакционную смесь охлаждали до 10-15°C и перемешивали в течение приблизительно 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью ACN (450 мл, 1,5 об./вес). Осадок на фильтре высушивали в печи в вакууме при 40-45°C в течение по меньшей мере 16 ч. до тех пор, пока LOD не составлял < 1,0%. Продукт получали в виде светло-коричневого твердого вещества (480 г, чистота: 98,3%, выход: 93,5%, LOD=0,89%, Q-ЯМР=101%).

[01591] *Стадии 3 и 4.* В реактор объемом 5 л загружали ACN (1,6 л, 8 об./вес). В реакционную смесь добавляли соединение **4** (200 г, 1,0 экв.) с последующим добавлением Cs_2CO_3 (549,1 г, 2,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. В реакционную смесь добавляли соединение **5** (192,2 г, 1,1 экв.). Реакционную смесь

нагревали до 30-35°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию отслеживали до тех пор, пока соединение 4 не присутствовало в количестве ≤ 1,5%. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью ACN (300 мл, 1,5 об./вес). Добавляли активированный уголь (160 г, 0,8 вес/вес) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. при 15-20°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью ACN (160 мл, 0,8 об./вес). Добавляли азетидин (130,6 г, 4,0 экв.) и реакционную смесь нагревали до 30-40°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакцию отслеживали до тех пор, пока соединение **6** не присутствовало в количестве ≤ 1,5%. Реакционную смесь концентрировали до 4-6 об. Реакционную смесь сначала охлаждали до 15-20°C, затем охлаждали до 0-5°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью ACN (75 мл, 0,5 об./вес). Осадок на фильтре высушивали в печи в вакууме при 35-45°C в течение по меньшей мере 16 ч. с получением неочищенного продукта 173,2 г в виде светло-коричневого твердого вещества (чистота: 96,1%, энантиомерный избыток: 99,1%, анализ с помощью HPLC: 94,0%).

[01592] **Свободное основание типа А**. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 5R в виде свободного основания являлось кристаллическим, и его обозначили как свободное основание типа А (таблица 6-1). Кривая TGA демонстрировала 1,4% потерю веса до 150°C, а кривая DSC демонстрировала эндотерму десольватации при 104,3°C (начало) с последующей экзотермой кристаллизации при 115,7 (пик) и вторую эндотерму плавления при 137,9°C (начало). Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для типа А при PLM. Свободное основание типа В получали путем нагревания типа А до 130°C и затем охлаждения до к. т.

Таблица 6-1. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде свободного основания типа А

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	12,812	2028,5
2	13,387	2623,6
3	14,574	993,1
4	17,550	1373,1
5	20,851	1550,7
6	23,913	1019,6

[01593] **Свободное основание типа В.** Соединение 5R в виде свободного основания типа В может быть получено путем суспендирования типа А в различных растворителях (в воде, EtOAc и ацетоне) при к. т. или путем нагревания типа А до 130°C и охлаждения до к. т. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 5R в виде свободного основания типа В являлось кристаллическим (таблица 6-2). Масштабирования типа В до 100 мг успешно достигали путем суспендирования типа А в ацетоне. Масштабирование

партии типа B демонстрировало такую же XRPD, что и в случае исходной удачной попытки. Кривая TGA демонстрировала 0,3% потерю веса до 150°C, а кривая DSC демонстрировала одну эндотерму плавления при 138,0°C (начало).

Таблица 6-2. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде свободного основания типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	10,168	1004,9
2	12,487	1534,4
3	13,965	1690,6
4	17,748	2326,5
5	18,818	2072,7
6	19,340	1350,4
7	24,555	1112,6

[01594] **Свободное основание типа C.** Соединение 5R в виде свободного основания типа C может быть получено путем кристаллизации соединения 5R из смеси MeOH-H_2O и EtOH-H_2O. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде свободного основания типа C показаны в таблице 6-3.

Таблица 6-3. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде свободного основания типа C

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	8,475	769
2	12,861	1080
3	13,554	749
4	15,408	712
5	16,012	404
6	18,139	631
7	21,317	498
8	21,632	805
9	22,866	397
10	24,836	357

[01595] *Получение кристаллических солей соединения 5R.* Соединение 5R в виде свободного основания типа A применяли в качестве исходного материала для скрининга соли. Ручной скрининг соли проводили при 22 условиях с применением 11 фармацевтически приемлемых противоионов в двух системах растворителей. Смешивали приблизительно 20 мг исходного материала и соответствующий противоион в каждом стеклянном флаконе объемом 2 мл при молярном соотношении 1:1. Контрольные

эксперименты проводили в таких же растворителях без противоиона. Затем 0,3 мл соответствующего растворителя добавляли с образованием суспензии или прозрачного раствора. Полученную смесь перемешивали на магнитной мешалке при к. т. в течение 4 дней. Для определения кристалличности выделенные твердые вещества анализировали с помощью XRPD. В таблице 6-4 значения потери веса определяли путем оценивания TGA и пики тепловых явлений получали из исследования DSC.

Таблица 6-4.

Кристаллическая форма	**Растворитель получения**	**Возможная твердая форма**	**Потеря веса (%)**	**Термические явления (°C, пик)**
Соединение 5R в виде сульфатной соли типа A	ацетон	гидрат/ сольват	8,3	123,5
Соединение 5R в виде гликолятной соли типа A	ацетон	гидрат/ сольват	10,6	58,7, 225,2
Соединение 5R в виде фумаратной соли типа A	ацетон	гидрат/ сольват	6,9	92,4, 182,2
Соединение 5R в виде гиппуратной соли типа A	ацетон	гидрат/ сольват	3,7	99,8
Соединение 5R в виде адипатной соли типа A	ацетон	гидрат/ сольват	4,1	58,0
Соединение 5R в виде гентизатной соли типа A	метанол	гидрат/ сольват	2,4	179
Соединение 5R в виде гентизатной соли типа E	THF/вода	гидрат/ сольват	1,6	156
Соединение 5R в виде этандисульфонатной соли типа A	метанол	гидрат	6,2	179
Соединение 5R в виде бензолсульфонатной соли типа A	THF/вода	гидрат	2,8	163
Соединение 5R в виде	метанол	гидрат	0,4	171

бензоатной соли типа A				
Соединение 5R в виде бензоатной соли типа B	HFIPA	гидрат/ сольват	7,89, 14,95	161
Соединение 5R в виде бензоатной соли типа C	HFIPA	гидрат/ сольват	8,77, 25,63	164
Соединение 5R в виде бензоатной соли типа E	диоксан/вода	гидрат/ сольват	4,24	73, 162
Соединение 5R в виде бензоатной соли типа F	THF/вода, диоксан/вода	гидрат/ сольват	4,73, 3,46	93, 163

[01596] **Сульфатная соль типа A.** Соединение 5R в виде сульфатной соли типа A получали из взвеси свободного основания с противоионом в ацетоне или EtOAc. Продемонстрированная спектрограмма XRPD указывает на то, что она является кристаллической. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде сульфатной соли типа A перечислены в таблице 6-5.

Таблица 6-5. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде сульфатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,766	648,0
2	8,652	1621,6
3	13,946	1068,7
4	16,417	773,0
5	23,494	471,2
6	25,287	689,6
7	26,49772	743,9492

[01597] **Гликолятная соль типа A.** Соединение 5R в виде гликолятной соли типа A получали из взвеси свободного основания и противоиона в ацетоне или EtOAc. Продемонстрированная спектрограмма XRPD указывает на то, что она является кристаллической. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде гликолятной соли типа A перечислены в таблице 6-6.

Таблица 6-6. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде гликолятной соли типа A.

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,519	911,4
2	14,059	326,9

3	17,830	540,5
4	18,938	497,2
5	24,686	400,4
6	25,672	445,3
7	26,488	460,4

[01598] **Фумаратная соль типа A.** Соединение 5R в виде фумаратной соли типа A получали из взвеси свободного основания и противоиона в ацетоне или EtOAc. Продемонстрированная спектрограмма XRPD указывает на то, что она является кристаллической. Основные дифракционные пики XRPD перечислены в таблице 6-7. Масштабированное количество соединения 5R в виде фумаратной соли типа A успешно получали путем отвешивания ~100 мг свободного основания и 31 мг фумаровой кислоты в стеклянный флакон объемом 20,0 мл при соотношении API:кислота, составляющем около 1:1. Добавляли 2 мл ацетона во флакон и суспензию перемешивали в течение двух дней при к. т. Твердое вещество выделяли путем центрифугирования и высушивания в вакууме при 40°C в течение 4 часов. Масштабированная партия демонстрировала такую же спектрограмму XRPD, что и в случае исходной удачной попытки. Наблюдали двулучепреломляющие частицы для соединения 5R в виде фумаратной соли типа A. Результаты ^{1}H-ЯМР показывали, что алкенильный протон фумарата при 6,6 ppm указывал на то, что молярное соотношение API:кислотообразователь составляло 1:1. Результат DVS демонстрировал поглощение воды 7,6% при 25°C/80% RH, что указывает на то, что соединение 5R в виде фумаратной соли типа A является гигроскопичным. Не наблюдали значительного изменения формы для фумаратной соли после DVS.

Таблица 6-7. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде фумаратной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,942	2222,4
2	7,660	1631,9
3	11,306	536,1
4	11,879	572,4
5	15,397	771,1
6	18,405	706,3
7	25,839	730,0
8	26,470	1673,1

[01599] **Гиппуратная соль типа A.** Соединение 5R в виде гиппуратной соли типа A получали из взвеси свободного основания и противоиона в ацетоне и EtOAc. Продемонстрированная спектрограмма XRPD указывает на то, что она является кристаллической. Основные дифракционные пики XRPD перечислены в таблице 6-8.

Масштабированное количество соединения 5R в виде гиппуратной соли типа A успешно получали путем отвешивания ~100 мг свободного основания и 48 мг гиппуровой кислоты в стеклянный флакон объемом 20,0 мл при соотношении API:кислота, составляющем около 1:1. Добавляли 2 мл ацетона во флакон и суспензию перемешивали в течение двух дней при к. т. Твердое вещество выделяли путем центрифугирования и высушивания в вакууме при 40°C в течение 4 часов. Масштабированная партия демонстрировала такую же спектрограмму XRPD, что и в случае исходной удачной попытки. Двулучепреломляющие частицы наблюдали для гиппуратной соли. Результаты ^{1}H-ЯМР указывали на то, что фенильные протоны при 7,8 и 7,5 ppm предполагали, что молярное соотношение API:кислотообразователь составляло 1:1. Результат DVS демонстрировал поглощение воды 2,6% при 25°C/80% RH, что указывает на то, что соединение 5R в виде гиппуратной соли типа A является гигроскопичным. Не наблюдали значительного изменения формы для гиппуратной соли после DVS.

Таблица 6-8. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде гиппуратной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,492	2262,9
2	9,695	777,4
3	10,975	506,7
4	12,963	3473,9
5	19,443	904,5
6	23,623	818,0
7	26,073	1027,8

[01600] **Адипатная соль типа A.** Соединение 5R в виде адипатной соли типа A получали из взвеси свободного основания и противоиона в ацетоне и EtOAc. Продемонстрированная спектрограмма XRPD указывает на то, что она является кристаллической. Основные дифракционные пики XRPD перечислены в таблице 6-9.

Таблица 6-9. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде адипатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	10,655	577,3
2	13,064	640,4
3	17,775	590,4
4	18,841	524,0
5	21,548	1604,5
6	22,894	649,3

7	24,546	508,6
8	25,448	2346,8

[01601] **Гентизатная соль типа A.** Объединяли 40 мг соединения 5R при соотношении молярных эквивалентов 1:1 или 1:2 с гентизиновой кислотой в 40 объемах метанола. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов кристаллический материал выделяли в результате медленного выпаривания растворителя и фильтрации. XRPD указывала на кристаллический материал, обозначенный как соединение 5R в виде гентизатной соли типа A. Основные пики XRPD соединения 5R в виде гентизатной соли типа A перечислены в таблице 6-10.

Таблица 6-10. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде гентизатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,252	373
2	7,655	241
3	8,836	243
4	9,335	246
5	14,968	206
6	16,216	232
7	17,148	213
8	21,245	171
9	25,262	339

[01602] **Гентизатная соль типа E.** Объединяли 40 мг соединения 5R при соотношении молярных эквивалентов 1:3 с гентизиновой кислотой в 40 объемах THF/воды (75:25, % об./об.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов кристаллический материал выделяли в результате медленного выпаривания растворителя и фильтрации. XRPD указывала на кристаллический материал, обозначенный как соединение 5R в виде гентизатной соли типа E. Основные пики XRPD обозначенного соединения 5R в виде гентизатной соли типа A перечислены в таблице 6-11. Результаты TGA демонстрировали потерю веса 0,4% при температуре от к. т. до 150°C. Кривая DSC демонстрировала плавление/разложение, происходящее при 179°C. ^{1}H-ЯМР указывал на дигентизатную соль. Не наблюдали изменения формы после подвергания условиям напряжения при 40°C/75% RH.

Таблица 6-11. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде гентизатной соли типа E

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,013	500
2	9,125	289

3	15,021	296
4	17,739	243
5	18,408	306
6	20,719	267
7	23,766	206
8	25,840	222
9	26,615	262

[01603] **Бензоатная соль типа А.** Соединение 5R в виде бензоатной соли типа А был получено в небольшом масштабе с применением MeOH и MTBE. Соль осаждалась, когда раствор свободного основания в метаноле объединяли с исходным раствором бензойной кислоты в MeOH. Выход составлял ~54%. Дальнейшего осаждения достигали добавлением антирастворителя MTBE к надосадочной жидкости. Анализ XRPD твердых веществ демонстрировал, что материал был кристаллическим. Основные пики из данных XRPD для соединения 5R в виде бензоатной соли типа А показаны в таблице 6-12. Соединение 5R в виде бензоатной соли типа А также было получено в масштабе грамма с применением MeOH. Соль осаждалась, когда раствор свободного основания в метаноле объединяли с исходным раствором бензойной кислоты в MeOH. Выход составлял ~75%. Материал высушивали в вакууме.

Таблица 6-12. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде бензоатной соли типа А

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,278	1465
2	9,664	451
3	15,507	729
4	18,251	388
5	19,029	706
6	21,271	500
7	22,912	441
8	23,726	440
9	26,930	784

[01604] **Бензоатная соль типа В**. Материал соединения 5R в виде бензоатной соли типа В получали четыре раза в результате экспериментов по выпариванию HFIPA. Спектрограмма XRPD соединения 5R в виде бензоатной соли типа В демонстрировала неупорядоченное кристаллическое твердое вещество с основными пиками XRPD, перечисленными в таблице 6-13.

Таблица 6-13. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде

бензоатной соли типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	7,904	290
2	10,084	266
3	11,712	280
4	17,187	441
5	24,435	657
6	25,131	312

[01605] **Бензоатная соль типа C.** Соединение 5R в виде бензоатной соли типа C получали пять раз с применением HFIPA в качестве растворителя с различными антирастворителями в результате экспериментов по выпариванию и диффузии паров. Спектрограмма XRPD указывает на то, что материал является кристаллическим. Основные пики XRPD соединения 5R в виде бензоатной соли типа C перечислены в таблице 6-14.

Таблица 6-14. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде бензоатной соли типа C

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,514	449
2	11,095	454
3	14,325	413
4	15,927	394
5	16,741	322
6	17,043	327
7	17,450	335
8	19,144	380
9	24,435	648
10	24,855	387

[01606] **Бензоатная соль типа E.** Соединение 5R в виде бензоатной соли типа E получали с применением смеси диоксан/вода (1:1) в результате экспериментов по лиофилизации. Спектрограмма XRPD соединения 5R в виде бензоатной соли типа E демонстрировала кристаллическую форму с основными пиками XRPD, показанными в таблице 6-15.

Таблица 6-15. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде бензоатной соли типа E

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]

1	5,685	340
2	6,250	341
3	12,565	263
4	15,362	213
5	25,105	276

[01607] **Бензоатная соль типа F.** Соединение 5R в виде бензоатной соли типа F получали три раза, дважды с применением смеси THF/вода (1:3) в результате экспериментов по образованию соли и один раз путем лиофилизации. XRPD соединения 5R в виде бензоатной соли типа F демонстрировала кристаллическую форму и основные пики XRPD, перечисленные в таблице 6-16.

Таблица 6-16. Основные дифракционные пики XRPD соединения 5R в виде бензоатной соли типа F

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,079	5081
2	12,290	1401
3	16,268	971
4	18,343	848
5	21,218	604
6	22,164	517
7	23,096	562
8	24,409	1313
9	26,247	664

Синтез промежуточных соединений

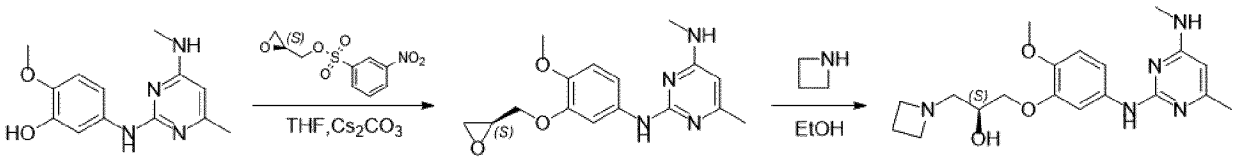
[01608] *Стадия 5.* В четырехгорлый реактор объемом 1000 мл загружали DCM (250 мл, 5 об./вес), соединение **7** (50 г, 1,0 экв.). Смесь охлаждали до 0 ± 5°C и в нее загружали TEA (102 г, 1,5 экв.). В реактор объемом 1000 мл добавляли по каплям раствор DCM (250 мл, 5 об./вес) и соединение **8** (165 г, 1,1 экв.) при 0 ± 5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. и анализировали с помощью ^{1}H-ЯМР. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью DCM (50 мл, 1 об./вес). В реакционную смесь добавляли воду (250 мл, 5 об./вес) и смесь разделяли. Органические фазы собирали. Органическую фазу промывали водой (250 мл, 5 об./вес). Водные фазы объединяли и экстрагировали с помощью DCM (75 мл, 1,5 об./вес). Органическую фазу разделяли и концентрировали до 2-3 об. В полученный раствор загружали MTBE (250 мл, 5 об./вес) и его дважды концентрировали до 2-3 об.. Добавляли MTBE (400 мл, 8 об./вес) и смесь перемешивали при 0-10°C в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью MTBE (100 мл, 2 об./вес). Осадок на фильтре высушивали в печи при 35-40°C в течение 16 ч. с получением 147,3 г продукта в виде

светло-желтого твердого вещества с чистотой: 98,3%, выход: 82,8%.

[01609] *Стадия 6.* В реактор для гидрогенизации объемом 5000 мл загружали MeOH (6,0 л, 7,5 об./вес) и соединение **9** (800,0 г, 1,0 экв.). В реактор добавляли DCM (6,0 л, 7,5 об./вес) с последующим добавлением влажного Pd/C (40,0 г, 5,0% вес/вес.). Реактор заполняли водородом при 5-10 атм. при 20-30°C. Добавляли водород дополнительно два раза при 20 атм. при 20-30°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч. при 20-30°C. Реакцию отслеживали до тех пор, пока соединение **9** не присутствовало в количестве ≤ 1%. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью MeOH (400 мл, 0,5 об./вес). Органическую фазу концентрировали до 0,5-1 об. В полученный раствор добавляли DCM (4,0 л, 5 об./вес) и смесь дважды концентрировали до 1-2 об. Образец анализировали с помощью GC. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 15~25°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали с помощью DCM (400 мл, 0,5 об./вес). Осадок на фильтре высушивали в печи в вакууме при 35-40°C в течение по меньшей мере 12 ч. с получением 488,5 г коричневого твердого вещества (чистота: 99,5%, выход: 74,2%, Q-ЯМР: 98,2%).

Пример 8. Синтез соединения 5S ((S)-1-(азетидин-1-ил)-3-(2-метокси-5-((4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил)амино)фенокси)пропан-2-ола)

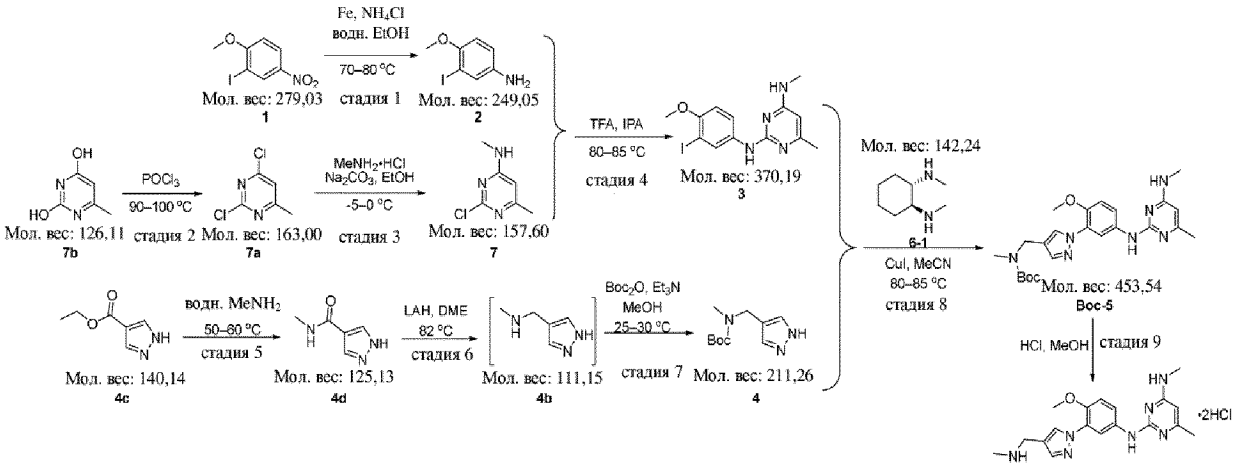
Схема 8



[01610] Соединение 5S синтезировали в соответствии со схемой 8, проиллюстрированной выше.

Пример 9. Синтез соединения 6 (N2-(4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина)

Схема 9



[01611] *Стадия 1.* Добавляли Fe (490 г, 8,78 моль, 3,5 экв.) и NH_4Cl (684 г, 12,8 моль, 5,1 экв.) в EtOH (10 л, 14 об.) и воду (4,2 л, 6 об.) в колбе (20 л) в атмосфере N_2. Смесь нагревали до 70-80°C. В смесь частями добавляли нитроарен **1** (700 г, 2,51 моль, 1,0

экв.) (высвобождался газ). Смесь перемешивали при 70-80°C в течение 1 ч. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока соединение **1** не расходовалось полностью. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали с использованием диатомита (210 г, 0,3 вес/вес). Осадок на фильтре промывали с помощью EtOH (300 мл × 4). Фильтраты объединяли и большую часть EtOH удаляли путем перегонки. К остатку добавляли EtOAc (7,0 л, 10,0 об.) и воду (3,5 л, 5,0 об.). Смесь перемешивали в течение 30 мин. и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (7,0 л, 10,0 об.) и органический слой отделяли. Органические слои объединяли и высушивали над безводным Na_2SO_4 (250 г). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (500 мл). Фильтрованные растворы объединяли и концентрировали до сухого состояния. Получали 609 г анилина **2** в виде темно-коричневого твердого вещества с чистотой 98,1A% в соответствии с HPLC при 95% выходе выделенного вещества.

[01612] *Стадия 2.* Загружали пиримидин **7b** (1,0 кг, 7,9 моль, 1,0 экв.) и $POCl_3$ (8,0 л, 8,0 об.) в колбу (20 л) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали и нагревали до 90-100°C. Реакционная смесь превращалась в прозрачный раствор через 2 ч. Реакция продолжалась при 90-100°C в течение приблизительно 8 ч. Реакцию отслеживали с помощью HPLC до тех пор, пока соединение **7b** не расходовалось до уровня ниже 0,1% (с помощью HPLC демонстрировали, что соединение **7b** расходовалось полностью; соединение **7a** составляло 97,0A%, а примесь **7a-1** составляла 2,3A%). Реакционную смесь объединяли с дополнительной партией реакционного раствора для обработки. Реакционную смесь концентрировали с удалением большей части $POCl_3$. К остатку добавляли DCM (10,0 л, 10,0 об.). Полученный раствор медленно добавляли по каплям к 25% водн. K_2CO_3 при < 40°C. pH водного слоя составлял 3-4. Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали с помощью DCM (10,0 л, 10,0 об.). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным Na_2SO_4 (~200 г). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью DCM (500 мл × 2). Фильтрат выпаривали до сухого состояния при 40°C при пониженном давлении. Твердое вещество высушивали при 40°C с получением желтого вещества **7a** (2,1 кг) с чистотой 99,4% в соответствии с HPLC при 90% выходе выделенного вещества.

[01613] *Стадия 3.* Загружали хлорпиримидин **7a** (2,1 кг, 13,1 моль, 1,0 экв.), Na_2CO_3 (3,6 кг, 34,1 моль, 2,6 экв.) и EtOH (40 л, 20,0 об.) в колбу (60 л) в атмосфере N_2. Смесь охлаждали до −5-0°C. В смесь добавляли $MeNH_2 \cdot HCl$ (972 г, 14,4 моль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при −5-0°C в течение 45 ч. Реакцию отслеживали с помощью HPLC. Твердое вещество фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOH (500 мл × 4). Фильтраты объединяли и концентрировали до сухого состояния. Получали 2,2 кг неочищенного соединения **7** с чистотой 70% в соответствии с HPLC. Неочищенное соединение **7** добавляли в PhMe и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью PhMe (500 мл). Осадок на фильтре высушивали в глубоком вакууме при 60°C в течение 3

ч. Получали 800 грамм соединения **7** в виде желтого твердого вещества с чистотой 98,1A% в соответствии с HPLC при 40% скорректированном выходе, исходя из **7a**.

[01614] *Стадия 4.* В раствор анилина **2** (609 г, 2,44 моль, 1,0 экв.) и хлорпиримидина **7** (385 г, 2,44 моль, 1,0 экв.) в IPA (6 л, 10 об.) добавляли TFA (278 г, 2,44 моль, 1,0 экв.) в атмосфере N_2. Раствор нагревали при 80-85°C в течение 4 ч., и он постепенно превращался в суспензию. Реакцию отслеживали с помощью HPLC (с помощью HPLC демонстрировали количества не прореагировавших соединения **2** и соединения **7**, составляющие 0,6A% и 0,9A%). Суспензию выпаривали с удалением большей части IPA. К остатку добавляли EtOAc (3,6 л, 6,0 об.) и его суспендировали в течение 30 мин. при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (500 мл). Осадок на фильтре добавляли в EtOAc (12 л, 20,0 об.) и воду (3 л, 5,0 об.). Добавляли насыщ. водн. раствор $NaHCO_3$ (3 л, 5,0 об.) для регулирования значения pH водной фазы до 7-8. Смесь перемешивали в течение 30 мин. и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (6 л, 10,0 об.) и органический слой отделяли. Объединенный органический слой высушивали над безводным Na_2SO_4 (500 г). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (500 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния. Получали 814 г соединения **3** в виде темно-коричневого твердого вещества с чистотой 97A% в соответствии с HPLC при 90% выходе.

[01615] *Стадия 5.* Добавляли сложный эфир **4c** (695 г, 4,96 моль, 1,0 экв.) в 40 вес. % $MeNH_2$ в воде (3,5 л, 5 об.) в атмосфере N_2. Суспензию нагревали до 50-55°C в течение 3-4 ч. и постепенно растворяли. Реакцию отслеживали с помощью HPLC (с помощью HPLC демонстрировали, что соединение **4c** полностью расходовалось в соответствии с HPLC). Воду удаляли путем перегонки при 65°C. К твердому веществу добавляли PhMe (3,5 л × 2) и воду удаляли путем перегонки при 65°C. Получали 620 г соединения **4d** в виде грязно-белого твердого вещества с чистотой 97A% при количественном выходе в соответствии с HPLC.

[01616] *Стадия 6.* Добавляли амид **4d** (620 г, 4,95 моль, 1,0 экв.) в DME (12 л, 20 об.) в атмосфере N_2. Суспензию охлаждали до −10°C. В суспензию частями добавляли LAH (471 г, 12,39 моль, 2,5 экв.) при −10-10°C. Смесь нагревали до 82°C при перемешивании в течение 14-18 ч. Реакцию отслеживали с помощью HPLC (с помощью HPLC демонстрировали, что соединение **4d** оставалось на уровне 14,4A%). Суспензию охлаждали до 25-40°C. Суспензию добавляли в 20 вес. % водн. раствор NaOH (7,5 л, 12 об.) при −10-40°C. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DME (6 л, 10 об.). Органические слои (содержащие водн. NaOH) объединяли и применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[01617] *Стадия 7.* Добавляли Boc_2O (864 г, 3,96 моль, 0,8 экв.) к объединенным органическим слоям со стадии 6 (содержащим DME и водн. NaOH) при 25-30°C. Раствор перемешивали в течение 1-2 ч. Реакцию отслеживали с помощью. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 л × 2). Органические слои объединяли и высушивали с помощью

безводного Na_2SO_4 (1 кг). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (1 л). Фильтраты объединяли и концентрировали путем перегонки. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием $PE/EtOAc_{(об./об.:\ 10/1)}$ и MeOH. Получали 430 г соединения **4** в виде полутвердого вещества с чистотой 94,5A% в соответствии с HPLC при 41% выходе выделенного вещества.

[01618] *Стадия 8.* Добавляли арилйодид **3** (250 г, 0,675 моль, 1,0 экв.), пиразол **4** (171 г, 0,81 моль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (186,6 г, 1,35 моль, 2,0 экв.) в MeCN (3,5 л, 15 об.). Через смесь четыре раза пропускали Ar. Смесь барботировали с помощью Ar в течение 2 ч. при 25-30°C. В смесь быстро добавляли CuI (25,7 г, 0,135 моль, 0,2 экв.) и лиганд **6-1** (76,8 г, 0,54 моль, 0,8 экв.). Через смесь четыре раза пропускали аргон. Реакционную смесь нагревали до 80-85°C при перемешивании в течение 14-20 ч. Реакцию отслеживали с помощью HPLC (с помощью HPLC демонстрировали, что соединение **3** расходовалось полностью). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь фильтровали через диатомит и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (1 л × 2). Фильтрованные растворы объединяли с другими тремя партиями **Boc-5** и концентрировали с удалением растворителей. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (*н*-гептан/EtOAc; об./об.: 5-1/1). Получали 744 г соединения **Boc-5** с чистотой 99,2A% в соответствии с HPLC при 69% выходе выделенного вещества.

[01619] *Стадия 9*. К соединению **Boc-5** (269 г, 0,59 моль, 1,0 экв.) добавляли MeOH (2,7 л, 10 об.) при 25-30°C (параллельно проводили с другой партией с применением 269 г соединения **Boc-5**). В раствор добавляли 10 M HCl в MeOH (350 мл, 3,56 моль, 6,0 экв.) при 25-30°C в течение периода 30 мин. Раствор перемешивали в течение 2 ч. при 25-30°C и постепенно осаждали твердые вещества. Реакцию отслеживали с помощью HPLC (не прореагировавшее соединение **Boc-5** составляло 1,5A% в соответствии с HPLC). Добавляли по каплям EtOAc (11 л, 40 об.) в суспензию при 25-30°C в течение 1 ч. Суспензию охлаждали до 0-5°C и перемешивали в течение 1 ч. при 0-5°C. Смесь объединяли с другой партией и фильтровали. Осадок промывали с помощью EtOAc (1 л × 2). Влажный продукт высушивали в глубоком вакууме (10-20 мм рт. ст.) при 60°C в течение 6-8 ч. Из двух партий получали 475 г гидрохлоридной соли соединения 6 с чистотой 99,5A% в соответствии с HPLC при 93% выходе выделенного вещества.

[01620] **Свободное основание типа A**. Соединение 6 в виде свободного основания типа A получали путем суспендирования 100 мг аморфного свободного основания в 2 мл ацетона в стеклянном флаконе объемом 20 мл и перемешивания в течение 3 дней при 800 об./мин. при к. т. В результате центрифугирования и высушивания из суспензии выделяли твердое вещество в виде свободного основания типа A. С помощью XRPD обнаружили, что образец являлся кристаллическим, и основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 7-1. Результат TGA демонстрировал потерю веса 0,24% вплоть до 200°C. Кривая DSC демонстрировала эндотерму при 217,8°C (пик), вероятно, вследствие плавления. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для свободного основания типа A при PLM. DVS для образца типа A демонстрировала около

4,4% поглощения воды при RH от 0% до 80%, что указывает на то, что тип A являлся гигроскопичным. После проведения DVS-теста не наблюдали изменения формы, как показано с помощью XRPD.

Таблица 7-1. Основные дифракционные пики XRPD соединения 6 в виде свободного основания типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	4,500	883,9
2	9,674	624,0
3	10,465	693,4
4	13,492	1445,7
5	15,311	485,7
6	18,052	623,7
7	24,329	439,0
8	25,766	1699,5

[01621] **Гидрохлоридная соль типа A.** Соединение 6 в виде гидрохлоридной соли типа A демонстрировало кристаллическую спектрограмму в соответствии с XRPD. Основные дифракционные пики XRPD соединения 6 в виде гидрохлоридной соли типа A показаны в таблице 7-2. Результат TGA демонстрировал потерю веса 8,7% вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму при 159,5°C (вероятно, десольватация/дегидратация) с последующей эндотермой при 207,3°C, и возможной экзотермой перекристаллизации при 216,9°C, и второй эндотермой при 278,1°C (пик) при разложении. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы неправильной формы для соединения 6 в виде гидрохлоридной соли типа A при PLM. DVS для соединения 6 в виде гидрохлоридной соли типа A демонстрировала около 19,4% поглощения воды при RH от 0% до 80%, что указывает на то, что соединение 6 в виде гидрохлоридной соли типа A является высокогигроскопичным. После DVS наблюдали изменение формы для соединения 6 в виде гидрохлоридной соли типа A.

Таблица 7-2. Основные дифракционные пики XRPD соединения 6 в виде гидрохлоридной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,242	658,6
2	9,853	1920,6
3	10,749	2920,0
4	11,483	908,7
5	19,673	548,3
6	21,482	642,3

7	24,094	770,1
8	25,129	5885,2
9	27,047	1071,3
10	27,615	1081,6

[01622] **Гликолятная соль типа A.** Соединение 6 в виде гликолятной соли типа A получали из взвеси свободного основания с противоионом в EtOAc или ацетоне. Спектрограмма XRPD указывает на то, что она является кристаллической. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 7-3. Образец соединения 6 в виде гликолятной соли типа A оказался влажным твердым веществом в условиях окружающей среды из-за высокой гигроскопичности, поэтому его не тестировали с помощью TGA/DSC.

Таблица 7-3. Основные дифракционные пики XRPD соединения 6 в виде гликолятной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,707	657,0
2	7,044	671,2
3	10,247	436,3
4	15,124	151,8
5	16,073	141,5
6	21,638	216,9
7	25,794	467,0
8	27,683	449,8

[01623] **Адипатная соль типа A.** Соединение 6 в виде адипатной соли типа A получали из взвеси свободного основания и противоиона в ацетоне. Представленная спектрограмма XRPD указывала на то, что она является кристаллической, и основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 7-4. Результат TGA демонстрировал потерю веса 8,6% вплоть до 120°C. Кривая DSC демонстрировала одну широкую эндотерму при 96,5°C (вероятно, десольватация/дегидратация) с последующей возможной экзотермой перекристаллизации при 172,2°C и возможным плавлением при 195,2°C (пик), что указывает на потенциальный сольват/гидрат.

Таблица 7-4. Основные дифракционные пики XRPD соединения 6 в виде адипатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,823	314,6
2	7,758	2019,2
3	10,506	350,7

4	11,257	488,0
5	14,348	346,4
6	24,632	287,6
7	25,593	719,6
8	26,282	762,5

[01624] **Адипатная соль типа B.** В ходе попытки масштабирования получения соединения 6 в виде адипатной соли типа A продукт в виде соли демонстрировал спектрограмму XRPD, отличную от спектрограммы образца соединения 6 в виде адипатной соли типа A, и его обозначили как соединение 6 в виде адипатной соли типа B. В применяемой процедуре требовалось отвесить ~100 мг свободного основания соединения 6 и соответствующее количество адипиновой кислоты в стеклянный флакон объемом 20,0 мл при соотношении API:кислотообразователь, составляющем около 1:1. Затем во флакон добавляли 2 мл ацетона и суспензию перемешивали в течение двух дней при к. т. Твердые вещества выделяли путем центрифугирования и высушивания в вакууме при 40°C в течение 4 часов. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 7-5. Наблюдали двулучепреломляющие частицы для соединения 6 в виде адипатной соли типа B. Результат TGA демонстрировал потерю веса 0,7% вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала две эндотермы при 159,5 и 191,9°C (пик). DVS для соединения 6 в виде адипатной соли типа B демонстрировала около 8,8% поглощения воды при RH от 0% до 80%, что указывает на то, что адипатная соль является гигроскопичной. После проведения DVS наблюдали изменение формы из соединения 6 в виде адипатной соли типа B в соединение 6 в виде адипатной соли типа A, о чем свидетельствует наложение XRPD адипатной соли до и после DVS. Результаты ^{1}H-ЯМР, продемонстрированные интеграцией метоксильной группы API при ~3,8 ppm и метиленовых протонов адипата при ~1,5 ppm, указывают на то, что молярное соотношение API:кислотообразователь составляет 2:1.

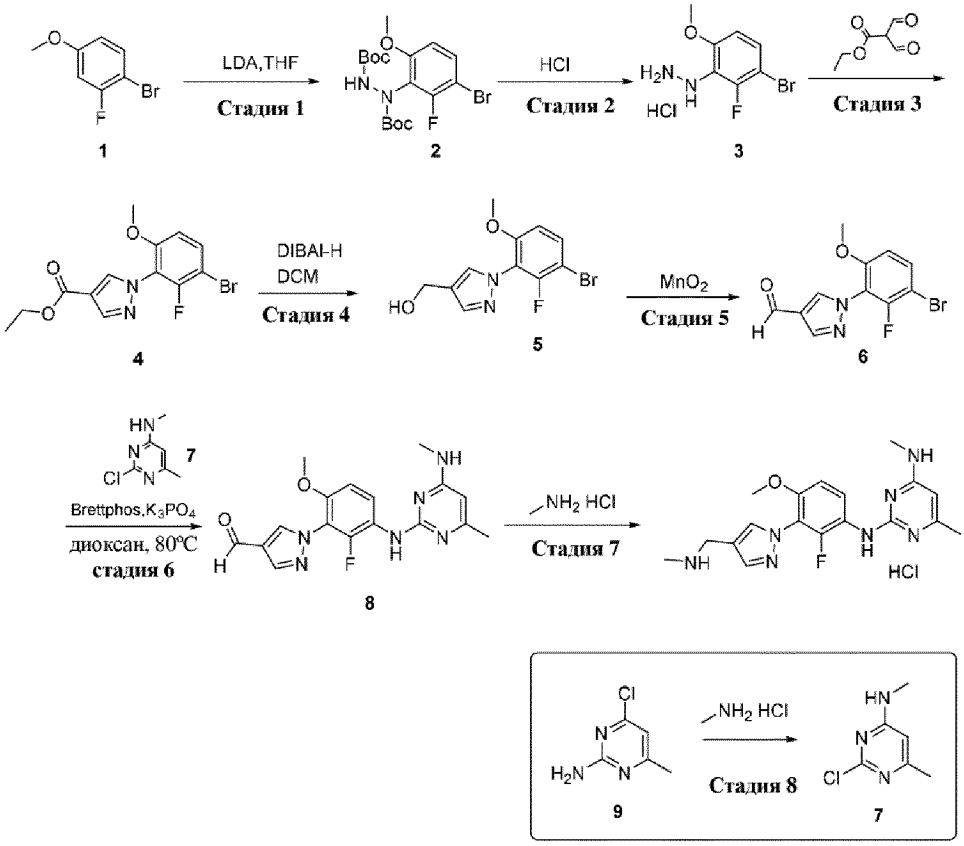
Таблица 7-5. Основные дифракционные пики XRPD соединения 6 в виде адипатной соли типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,283	288,2
2	5,957	380,3
3	8,114	459,2
4	11,594	466,7
5	11,909	388,0
6	14,732	185,7
7	21,580	171,5
8	24,004	245,2

9	25,531	590,5
10	26,364	190,1

Пример 10. Синтез соединения 7 (N2-(2-фтор-4-метокси-3-(4-((метиламино)метил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)-N4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина гидрохлорида)

Схема 10



[01625] *Стадия 1. Синтез* N-(3-*бром*-2-*фтор*-6-*метоксифенил)*-N-*(трет-бутокси)карбонил]-(трет-бутокси)карбогидразида.* В раствор 1-бром-2-фтор-4-метоксибензола (1000 г, 4,88 моль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (10 л) добавляли по каплям LDA (2561 мл, 1,05 экв.) при −78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при −70°C. Затем в вышеуказанный раствору добавляли (Z)-N-[(трет-бутокси)карбонил]имино(трет-бутокси)формамид (1122 г, 4,87 моль, 1,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. при −78°C. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 200 мл метанола. Полученную смесь концентрировали в вакууме и растворяли в ЕА (6 л), два раза промывали водой (2 л) и органические слои концентрировали в вакууме. В результате получали 1400 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[01626] *Стадия 2. Синтез* (3-*бром*-2-*фтор*-6-*метоксифенил)гидразина.* В раствор N-(3-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-N-(трет-бутокси)карбонил]-(трет-бутокси)карбогидразида (1400 г, 3,22 моль, 1,00 экв.) в этаноле (10 л) добавляли хлороводород (3000 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при

комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 958 г (неочищенного) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3. Синтез этил-1-(3-*бром*-2-*фтор*-6-*метоксифенил)*-1H-*пиразол*-4-*карбоксилата.* В раствор (3-бром-2-фтор-6-метоксифенил)гидразина (958 г, 4,08 моль, 1,00 экв.) в этаноле (10 л) добавляли этил-2-формил-3-оксопропаноат (558 г, 3,87 моль, 0,95 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали с PE (5000 мл) в течение 0,5 ч. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 958 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

[01627] *Стадия 4. Синтез* [1-(3-*бром*-2-*фтор*-6-*метоксифенил)*-1H-*пиразол*-4-*ил]метанола.* В раствор этил-1-(3-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (950 г, 2,77 моль, 1,00 экв.) в дихлорметане (8000 мл) добавляли по каплям DIBAL-H (4167 мл, 3,00 экв., 2 моль/л) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили путем добавления 3000 мл воды. Полученный раствор экстрагировали с помощью 3×3000 мл этилацетата и органические слои объединяли и высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. В результате получали 494 г (55%) указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества.

[01628] *Стадия 5. Синтез* 1-(3-*бром*-2-*фтор*-6-*метоксифенил)*-1H-*пиразол*-4-*карбальдегида.* В раствор [1-(3-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил]метанола (470 г, 1,56 моль, 1,00 экв.) в этилацетате (12 л) добавляли диоксомарганец (2045 г, 23,52 моль, 15,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В результате получали 379 г (81%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[01629] *Стадия 6. Синтез* 1-(2-*фтор*-6-*метокси*-3-[[4-*метил*-6-*(метиламино)пиримидин*-2-*ил]амино]фенил)*-1H-*пиразол*-4-*карбальдегида.* В раствор 1-(3-бром-2-фтор-6-метоксифенил)-1H-пиразол-4-карбальдегида (379 г, 1,27 моль, 1,00 экв.) в диоксане (4000 мл) добавляли N-4,6-диметилпиримидин-2,4-диамина (177 г, 1,28 моль, 1,00 экв.), K_3PO_4 (404 г, 1,91 моль, 1,50 экв.) и Brettphos Pd (38 г, 41,94 ммоль, 0,03 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч. при 100°C на масляной бане. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь промывали с помощью 3 × 1000 мл EA и воды. Органический слой отделяли и концентрировали. Остаток наносили на колонку с силикагелем с элюированием этилацетатом/гексаном (2/1). В результате получали 298 г (66%) указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

[01630] *Стадия 7. Синтез* N2-(2-*фтор*-4-*метокси*-3-(4-*((метиламино)метил)*-1H-*пиразол*-1-*ил)фенил)*-N4,6-*диметилпиримидин*-2,4-*диамина гидрохлорида.* В раствор 1-(2-фтор-6-метокси-3-[[4-метил-6-(метиламино)пиримидин-2-ил]амино]фенил)-1H-пиразол-4-

карбальдегида (218 г, 611,74 ммоль, 1,00 экв.) в THF (2000 мл) добавляли гидрохлорид метиламина (1530 мл, 5,00 экв.), полученный раствор перемешивали в течение 1 часа и затем добавляли $NaBH(OAc)_3$ (389 г, 1,36 моль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток наносили на колонку из силикагеля с использованием смеси хлороформ/метанол (10/1). Полученное твердое вещество растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли HCl (50 мл), твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 79,2 г (61%) указанного в заголовке соединения. Данные анализа: LC-MS: (ES, *масса/заряд*): [M+1] = 372; ^{1}H ЯМР (300 МГц, Метанол-d_4): δ 8,12 (d, J=4,1 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (dt, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,28-6,05 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,88 (d, 3H), 2,95 (d, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,47-2,23 (m, 3H).

[01631] **Гидрохлоридная соль типа A.** С помощью XRPD обнаружили, что соединение 7 в виде гидрохлоридной соли типа A являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 8-1. Кривая TGA демонстрировала 6,5% потерю веса вплоть до 180°C. Кривая DSC демонстрировала эндотермы около 77,3°C, 128,2, 170,2°C и 210,6°C и возможную эндотерму плавления при 231,7°C (пик). Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы и игловидные кристаллы для соединения 7 в виде гидрохлоридной соли типа A при PLM.

Таблица 8-1. Основные дифракционные пики XRPD соединения 7 в виде гидрохлоридной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	6,8	1160
2	9,4	270
3	12,1	360
4	14,5	510
5	15,0	435
6	18,7	300
7	24,2	360
8	25,1	405
9	25,6	890
10	26,8	525

[01632] **Гидрохлоридная соль типа B.** С помощью XRPD обнаружили, что соединение 7 в виде гидрохлоридной соли типа B являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 8-2. Кривая TGA демонстрировала 8,5% потерю веса вплоть до 180°C. Кривая DSC демонстрировала эндотерму около 87,8°C, еще одну при 118,6°C и возможную эндотерму плавления при 208,7°C (пик). Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие

кристаллы и игловидные кристаллы для соединения 7 в виде гидрохлоридной соли типа B при PLM.

Таблица 8-2. Основные дифракционные пики XRPD соединения 7 в виде гидрохлоридной соли типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	5,9	590
2	8,3	875
3	10,0	995
4	11,7	275
5	21,9	300
6	25,1	1180
7	26,9	290

[01633] **Оксалатная соль типа A (1:2).** Добавляли 29,6 мг свободного основания соединения 7 и 1,62 мл раствора щавелевой кислоты 0,1 моль/л в метаноле во флакон объемом 4 мл при перемешивании при комнатной температуре. Затем раствор выпаривали до сухого состояния и добавляли 1 мл MTBE с перемешиванием в течение ночи и продукт собирали посредством фильтрации. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 7 в виде оксалатной соли типа A являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 8-3. Кривая TGA демонстрировала 3,86% потерю веса вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала эндотерму около 144,18°C, еще одну при 211,24°C и возможную эндотерму плавления при 208,7°C (пик). Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы и кристаллы неправильной формы для соединения 7 в виде оксалатной соли типа A при PLM.

Таблица 8-3. Основные дифракционные пики XRPD соединения 7 в виде оксалатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	4,5	760
2	8,7	880
3	9,1	1000
4	9,7	400
5	13,8	660
6	24,9	360
7	25,4	400

[01634] **Сульфатная соль типа A (1:2).** Добавляли 29,8 мг свободного основания соединения 7 и 1,62 мл раствора H_2SO_4 0,1 моль/л в метаноле во флакон объемом 4 мл при

перемешивании при комнатной температуре. Затем раствор выпаривали до сухого состояния и добавляли 1 мл MTBE с перемешиванием в течение ночи и продукт собирали посредством фильтрации. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 7 в виде сульфатной соли типа A являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 8-4. Кривая TGA демонстрировала 2,05% потерю веса вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала эндотерму около 113,35°C и 152,06°C и возможную эндотерму плавления при 185,31°C (пик). Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы и кристаллы неправильной формы для HCl-соли типа B при PLM.

Таблица 8-4. Основные дифракционные пики XRPD соединения 7 в виде сульфатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	13,1	400
2	15,8	740
3	17,9	600
4	18,0	720
5	18,9	540
6	19,2	700
7	19,7	680
8	23,8	460
9	25,1	920
10	25,7	440
11	26,4	1020

[01635] **Фосфатная соль типа A (1:2).** Добавляли 30,08 мг свободного основания соединения 7 и 1,62 мл раствора H_3PO_4 0,1 моль/л в метаноле во флакон объемом 4 мл при перемешивании при комнатной температуре. Затем раствор выпаривали до сухого состояния и добавляли 1 мл MTBE с перемешиванием в течение ночи, продукт собирали посредством фильтрации. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 7 в виде фосфатной соли типа A являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 8-5. Кривая TGA демонстрировала 3,44% потерю веса вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму около 76,7°C, еще одну при 109,97°C, 140,25°C и 183,80°C и возможную эндотерму плавления при 209,41°C (пик). Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы и кристаллы неправильной формы для соединения 7 в виде фосфатной соли типа A при PLM.

Таблица 8-5. Основные дифракционные пики XRPD соединения 7 в виде фосфатной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	13,8	340
2	14,4	500
3	15,3	320
4	16,8	220
5	24,1	380
6	25,0	620

[01636] **Фумаратная соль типа A (1:2).** Добавляли 29,5 мг свободного основания соединения 7 и 1,62 мл раствора фумаровой кислоты 0,1 моль/л в метаноле во флакон объемом 4 мл при перемешивании при комнатной температуре. Затем раствор выпаривали до сухого состояния и добавляли 1 мл MTBE с перемешиванием в течение ночи и продукт собирали посредством фильтрации. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 7 в виде фумаратной соли типа A являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 8-6. Кривая TGA демонстрировала 0,35% потерю веса вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала возможную эндотерму плавления при 230,99°C (пик). Образец характеризовался низкой гигроскопичностью. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы и кристаллы неправильной формы для соединения 7 в виде фумаратной соли типа A при PLM.

Таблица 8-6. Основные дифракционные пики XRPD соединения 7 в виде фумаратной соли типа A

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	8,2	740
2	9,0	840
3	11,6	1400
4	14,4	720
5	16,6	1080
6	20,7	880
7	21,1	1440
8	22,2	880
9	24,5	1780

[01637] **Фумаратная соль типа B (1:1).** Добавляли 30,17 мг свободного основания соединения 7 и 0,81 мл раствора фумаровой кислоты 0,1 моль/л в метаноле во флакон объемом 4 мл при перемешивании при комнатной температуре. Затем раствор выпаривали до сухого состояния и добавляли 1 мл MTBE с перемешиванием в течение ночи и продукт собирали посредством фильтрации. С помощью XRPD обнаружили, что соединение 7 в виде фумаратной соли типа B являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики

XRPD показаны в таблице 8-7. Кривая TGA демонстрировала 4,96% потерю веса вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала широкую эндотерму около 66,28°C и еще одну при 125,87°C. Образец, вероятно, представлял собой сольват/гидрат. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы и кристаллы неправильной формы для соединения 7 в виде фумаратной соли типа B при PLM.

Таблица 8-7. Основные дифракционные пики XRPD соединения 7 в виде фумаратной соли типа B

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	4,4	480
2	7,5	600
3	9,0	380
4	11,7	520
5	14,5	316
6	16,7	400
7	21,3	400
8	22,2	320
9	24,7	440
10	25,9	340

[01638] **Фумаратная соль типа C (1:1,5).** С помощью XRPD обнаружили, что соединение 7 в виде фумаратной соли типа C являлось кристаллическим. Основные дифракционные пики XRPD показаны в таблице 8-8. Кривая TGA демонстрировала 0,58% потерю веса вплоть до 150°C. Кривая DSC демонстрировала возможную эндотерму плавления при 211,52°C (пик). Образец характеризовался низкой гигроскопичностью, DVS образца соединения 7 в виде фумаратной соли типа C демонстрировала около 1,9% поглощения воды при RH от 0% до 80% RH. Наблюдали двулучепреломляющие кристаллы и кристаллы неправильной формы для соединения 7 в виде фумаратной соли типа C при PLM.

Таблица 8-8. Основные дифракционные пики XRPD соединения 7 в виде фумаратной соли типа C

№ пика	Положение 2θ [°]	Интенсивность [импульсы]
1	9,7	1840
2	12,2	805
3	12,8	604
4	13,6	834
5	14,0	604
6	22,5	474

7	24,4	503
8	24,9	1107

Синтез промежуточного соединения

[01639] *Стадия 8. Синтез* N-4,6-*диметилпиримидин*-2,4-*диамина.* В раствор 4-хлор-6-метилпиримидин-2-амина (600 г, 4,18 моль, 1,00 экв.) в NMP (6000 мл) добавляли карбонат калия (1158 г, 8,38 моль, 2,00 экв.) и гидрохлорид метиламина (843 г, 12,49 моль, 3,00 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 36 ч. при 120°C в закрытом реакторе. Полученную смесь концентрировали в вакууме и промывали с помощью 1 × 1000 мл воды. Твердые вещества собирали посредством фильтрации. В результате получали 211 г (37%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 11. Анализы биологической активности

МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

[01640] Во всех экспериментах применяли рекомбинантную очищенную EHMT2 913-1193 человека (55 мкМ), синтезированную Viva. Биотинилированные пептиды гистонов были синтезированы Biopeptide и очищены с помощью HPLC до чистоты >95%. FlashPlates со стрептавидином и изоляционные прокладки приобретали у PerkinElmer, а 384-луночные полипропиленовые планшеты с V-образным дном - у Greiner. Меченный с помощью ^{3}H S-аденозилметионин (^{3}H-SAM) со удельной активностью 80 Ки/ммоль получали от American Radiolabeled Chemicals. Немеченый SAM и S-аденозилгомоцистеин (SAH) получали от American Radiolabeled Chemicals и Sigma-Aldrich соответственно. FlashPlates промывали в Biotek ELx-405 с помощью 0,1% Tween. 384-луночные FlashPlates и 96-луночные фильтровальные связывающие планшеты считывали на ридере для микропланшетов TopCount (PerkinElmer). Серийные разведения соединения выполняли на Freedom EVO (Tecan) и вносили в аналитические планшеты с применением Thermo Scientific Matrix PlateMate (Thermo Scientific). Смеси реагентов добавляли с помощью Multidrop Combi (Thermo Scientific).

[01641] Клеточную линию MDA-MB-231 приобретали у ATCC (Манассас, Вирджиния, США). Среду RPMI/Glutamax, пенициллин-стрептомицин, инактивированную нагреванием фетальную бычью сыворотку и D-PBS приобретали у Life Technologies (Гранд-Айленд, Нью-Йорк, США). Блокирующий буфер Odyssey, антитело козы 800CW к IgG (H+L) мыши и инфракрасный сканер Licor Odyssey приобретали у Licor Biosciences, Линкольн, Небраска, США. Моноклональное антитело мыши H3K9me2 (№ по кат. 1220) приобретали у Abcam (Кембридж, Массачусетс, США). 16% параформальдегид приобретали у Electron Microscopy Sciences (Хетфилд, Пенсильвания, США). Клетки MDA-MB-231 поддерживали на полной ростовой среде (RPMI, дополненной 10% об./об. инактивированной нагреванием фетальной бычьей сывороткой) и культивировали при 37°C в атмосфере с 5% CO_2. UNC0638 приобретали у Sigma-Aldrich (Сент-Луис, Миссури, США).

Общая процедура для анализа действия фермента EHMT2 на субстрат на основе пептидов гистонов.

[01642] Кривые тестируемых соединений, построенные по 10 точкам, получали на Freedom EVO (Tecan) с применением серийных 3-кратных разведений в DMSO, начиная от 2,5 мМ (конечная предельная концентрация соединения составляла 50 мкМ, а концентрация DMSO составляла 2%). Аликвоту объемом 1 мкл из серии разведений ингибитора вносили в полипропиленовый 384-луночный планшет с V-образным дном (Greiner) с применением Thermo Scientific Matrix PlateMate (Thermo Scientific). Контроль со 100% ингибированием состоял из 1 мМ конечной концентрации ингибитора образования продукта, S-аденозилгомоцистеина (SAH, Sigma-Aldrich). Соединения инкубировали в течение 30 минут с 0,031 нМ EHMT2 (рекомбинантная очищенная EHMT2 913-1193 человека, Viva) в 1X буфере для анализа (20 мМ бицин [pH 7,5], 0,002% Tween 20, 0,005% желатина из бычьей кожи и 1 мМ TCEP) из расчета 40 мкл на лунку. Чтобы инициировать реакцию, добавляли смесь субстратов, содержащую буфер для анализа, ^{3}H-SAM (меченный с помощью ^{3}H S-аденозилметионин, American Radiolabeled Chemicals, удельная активность 80 Ки/ммоль), немеченый SAM (American Radiolabeled Chemicals) и пептид, представляющий собой остатки 1-15 гистона H3 с C-концевым биотином (прикрепленным к C-концевому лизину, кэппированному амидом, который был синтезирован Biopeptide и подвергнут очистке с помощью HPLC до чистоты, превышающей 95%), из расчета 10 мкл на лунку (оба субстрата присутствовали в конечной реакционной смеси при своих соответствующих значениях K_m, такой формат анализа называется "равновесное состояние"). Реакционные смеси инкубировали в течение 60 минут при комнатной температуре и гасили с помощью 400 мкМ немеченого SAM из расчета 10 мкл на лунку, затем переносили в 384-луночные FlashPlate со стрептавидином (PerkinElmer) и промывали в устройстве для промывания микропланшетов Biotek ELx-405 с помощью 0,1% Tween через 60 минут. 384-луночные FlashPlates считывали на считывающем устройстве для микропланшетов TopCount (PerkinElmer).

Общая процедура для вестерн-анализа в клетках MDA-MB-231 HEK9me2.

[01643] Соединение (100 нл) добавляли непосредственно в 384-луночный планшет для клеток. Клетки MDA-MB-231 (ATCC) высевали в среде для анализа (RPMI/Glutamax, дополненной 10% об./об. инактивированной фетальной бычьей сывороткой и 1% пенициллином/стрептомицином, Life Technologies) при концентрации 3000 клеток на лунку на покрытый поли-D-лизином 384-луночный планшет для клеточных культур из расчета 50 мкл на лунку. Планшеты инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 в течение 48 часов (BD Biosciences 356697). Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% CO_2 в течение дополнительно 48 часов. После инкубации в планшеты добавляли 8% параформальдегид (Electron Microscopy Sciences) в PBS из расчета 50 мкл на лунку и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 минут. Планшеты переносили в устройство для промывания планшетов Biotek 406 и промывали 2 раза с помощью буфера для промывки (1X PBS, содержащий 0,3% Triton X-100 (об./об.)) из расчета 100 мкл на

лунку. После этого в каждый планшет добавляли блокирующий буфер Odyssey (Licor Biosciences) из расчета 60 мкл на лунку и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Блокирующий буфер удаляли и добавляли 20 мкл моноклонального первичного антитела α-H3K9me2 (Abcam), разведенного 1:800 в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.), и планшеты инкубировали в течение ночи (16 часов) при 4°C. Планшеты промывали 5 раз с помощью буфера для промывки из расчета 100 мкл на лунку. После этого добавляли вторичное антитело (антитело осла 800CW к IgG (H+L) мыши в разведении 1:500 (Licor Biosciences), DRAQ5 (Cell Signaling Technology) в разведении 1:1000 в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.)) из расчета 20 мкл на лунку и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты 5 раз промывали буфером для промывания из расчета 100 мкл на лунку, затем 2 раза водой из расчета 100 мкл на лунку. Обеспечивали высыхание планшетов при комнатной температуре, а затем визуализировали на инфракрасном сканере Licor Odyssey (Licor Biosciences), который измерял объединенную интенсивность при длинах волны 700 нм и 800 нм. Сканировали оба канала 700 и 800.

Подсчет % ингибирования.

[01644] Сначала определяли отношение для каждой лунки по формуле: $\left(\frac{H3K9me2,\ \text{значение при 800 нм}}{DRAQ5,\ \text{значение при 700 нм}}\right)$.

[01645] В состав каждого планшета входило четырнадцать контрольных лунок, обработанных с помощью только DMSO (минимальное ингибирование), а также четырнадцать контрольных лунок (фоновых лунок) для максимального ингибирования, которые обрабатывали с помощью контрольного соединения UNC0638 (фоновые лунки).

[01646] Рассчитывали среднее из значений отношений для каждой лунки и его использовали для определения процента ингибирования для каждой тестируемой лунки в планшете. Контрольное соединение подвергали серийному трехкратному разведению в DMSO с получением в целом 10 тестируемых концентраций, начиная с 1 мкМ. Процент ингибирования рассчитывали по формуле: Процент ингибирования=$100 - \left(\left(\frac{(\text{Уровень отдельного тестового образца}) - (\text{Базовый средний уровень})}{(\text{Минимальный уровень ингибирования}) - (\text{Базовый средний уровень})}\right) * 100\right)$

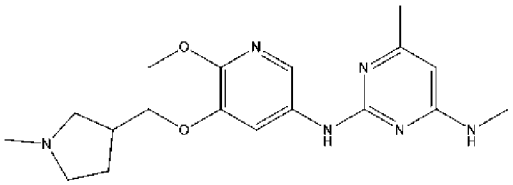
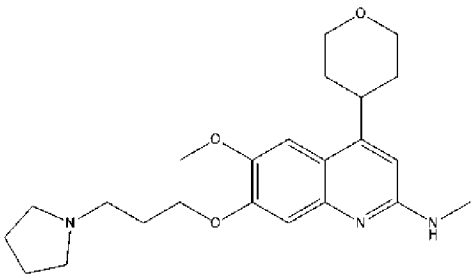
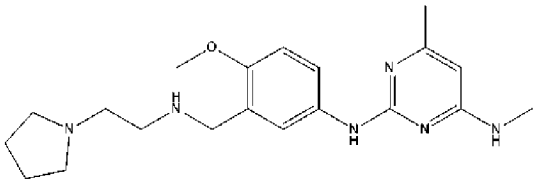
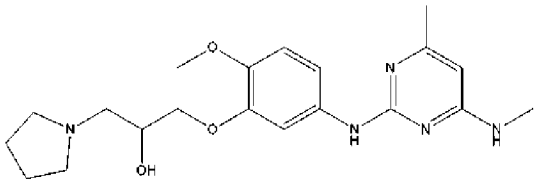
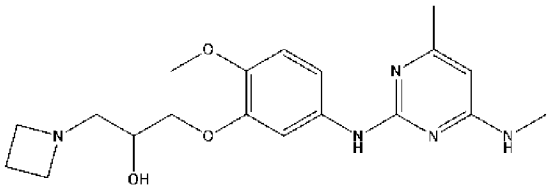
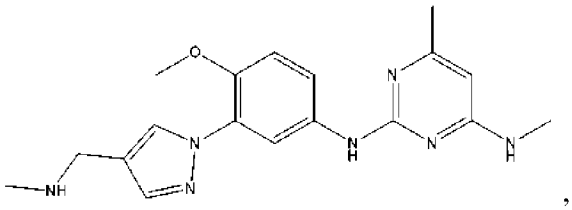
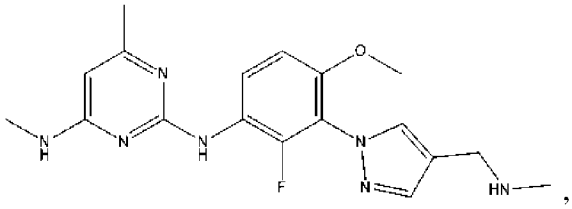
[01647] Кривые IC_{50} строили с применением лунок в трех повторностях на концентрацию соединения. IC_{50} представляет собой концентрацию соединения, при которой измеряемое метилирование ингибируется на 50% согласно интерполяции на основании кривых зависимости "доза-эффект". Значения IC_{50} рассчитывали с применением нелинейной регрессии (четырехпараметрическая модель аппроксимации с изменяемым наклоном) с помощью следующей формулы:

[01648] $\left(\%\ \text{ингибирования} = \text{Нижний предел} + \frac{\text{Верхний предел} - \text{Нижний предел}}{(1+(IC_{50}/[I])^{n})}\right)$, где *верхний предел* фиксирован на 100%, и *нижний предел* фиксирован на 0%, [I] = концентрация ингибитора, IC_{50}=полумаксимальная ингибирующая концентрация, и n=наклон кривой.

[01649] Настоящее изобретение может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его идеи или основных характеристик. Поэтому вышеизложенные варианты осуществления следует рассматривать скорее как иллюстративные, а не ограничивающие настоящее изобретение, описанное в данном документе. Таким образом, объем настоящего изобретения задан прилагаемой формулой изобретения, а не вышеизложенным описанием, и предусмотрено, что все изменения, которые подпадают под значение и диапазон эквивалентности пунктов формулы изобретения, включаются в него.

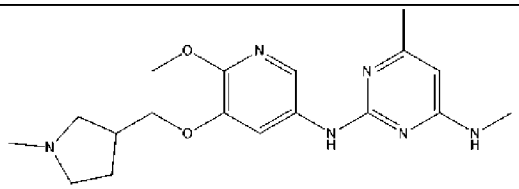
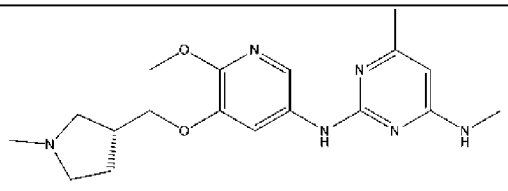
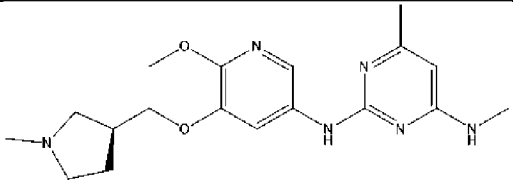
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

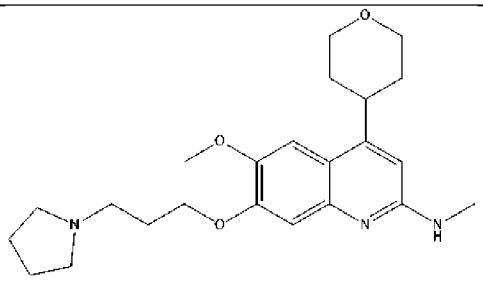
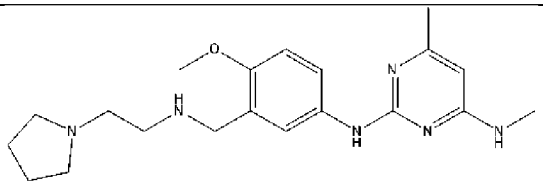
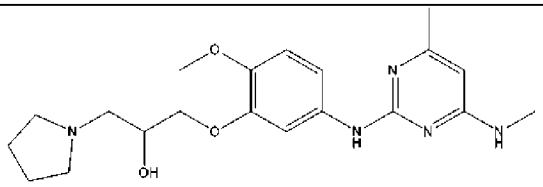
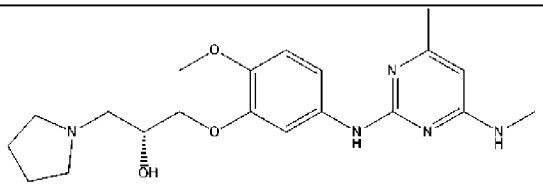
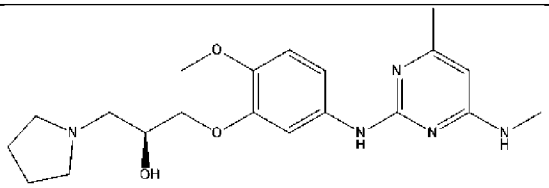
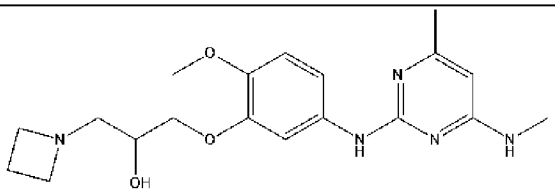
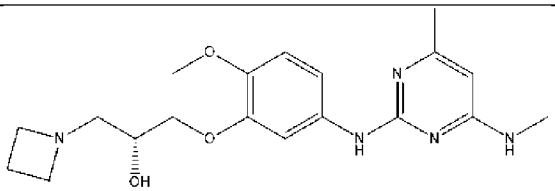
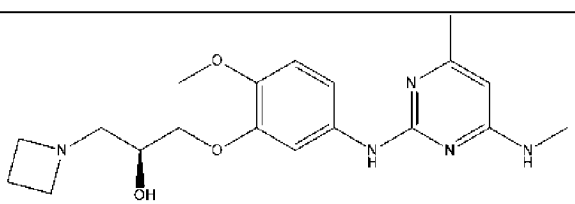
1. Соединение, выбранное из

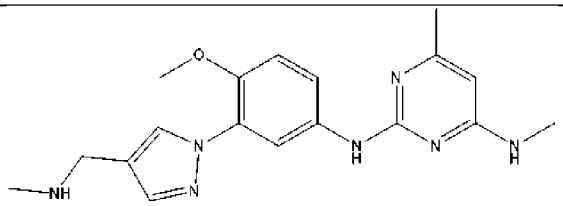
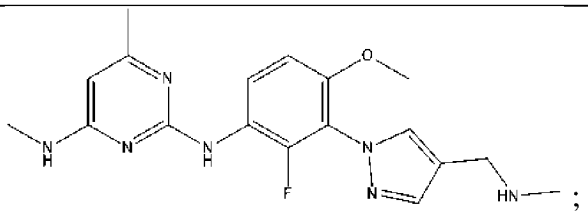

,

,

,

,

,

,

,

его таутомеры, его фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые соли таутомеров.

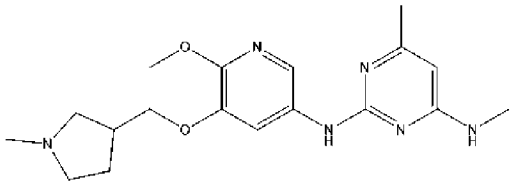
2. Соединение по п. 1, выбранное из:

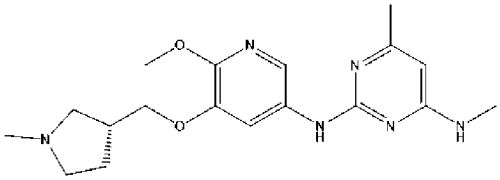
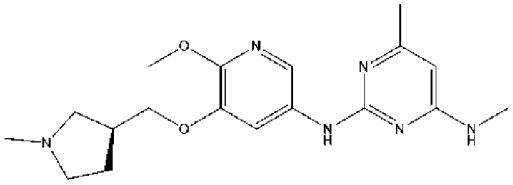
№ соединения	Структура
1	 ;
1R	 ;
1S	 ;

№ соединения	Структура
2	 ;
3	 ;
4	 ;
4R	 ;
4S	 ;
5	 ;
5R	 ;
5S	 ;

№ соединения	Структура
6	 ;
7	 ;

его таутомеры, его фармацевтически приемлемые соли и фармацевтически приемлемые соли таутомеров.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой  (соединение 1), его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой  (соединение 1R),  (соединение 1S),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой соединение 1R, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой соединение 1R.

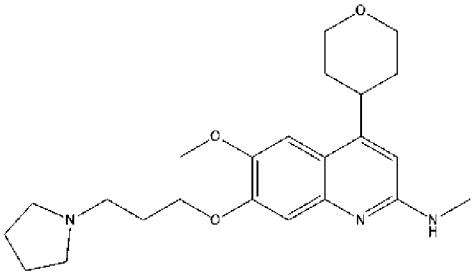
7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму соединения 1R.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фармацевтическую соль соединения 1R.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гидрохлоридную соль соединения 1R.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 1R.

11. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой



(соединение 2),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой соединение 2.

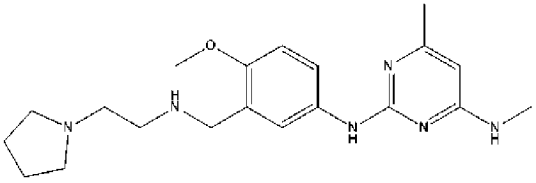
13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму соединения 2.

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фармацевтическую соль соединения 2.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гидрохлоридную соль соединения 2.

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 2.

17. Соединение по п. 1 или п. 3, представляющее собой



(соединение 3),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой соединение 3.

19. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму соединения 3.

20. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фармацевтическую соль соединения 3.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гидрохлоридную соль соединения 3.

22. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 3.

23. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой сульфатную соль соединения 3.

24. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму сульфатной соли соединения 3.

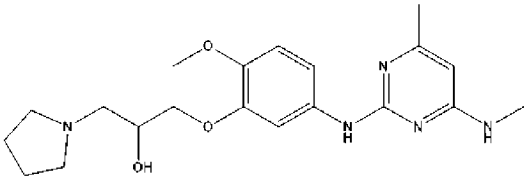
25. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гликолятную соль соединения 3.

26. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гликолятной соли соединения 3.

27. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой сукцинатную соль соединения 3.

28. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму сукцинатной соли соединения 3.

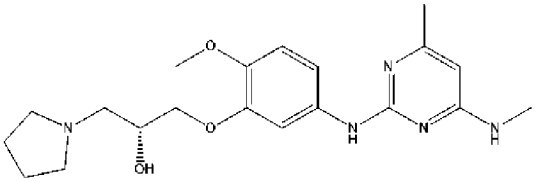
29. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой



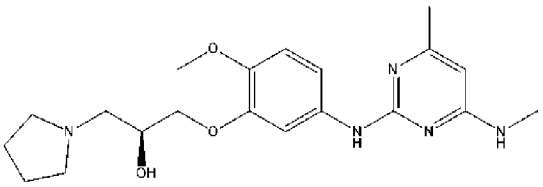
(соединение 4),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

30. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой



(соединение 4R),



(соединение 4S),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

31. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой соединение 4R.

32. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму соединения 4R.

33. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фармацевтическую соль соединения 4R.

34. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гидрохлоридную соль соединения 4R.

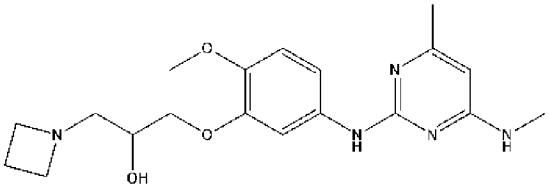
35. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой

кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 4R.

36. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой сукцинатную соль соединения 4R.

37. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму сукцинатной соли соединения 4R.

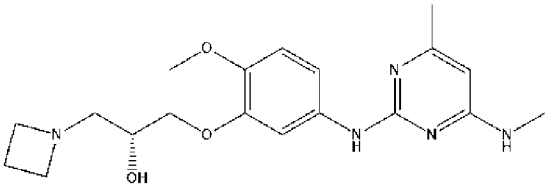
38. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой



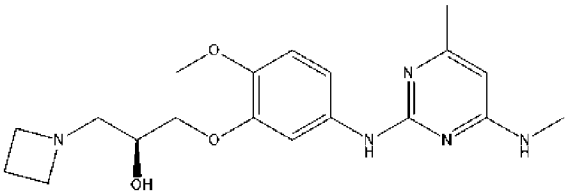
(соединение 5),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

39. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой



(соединение 5R),



(соединение 5S),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

40. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой соединение 5R.

41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму соединения 5R.

42. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фармацевтическую соль соединения 5R.

43. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой сульфатную соль соединения 5R.

44. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму сульфатной соли соединения 5R.

45. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гликолятную соль соединения 5R.

46. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гликолятной соли соединения 5R.

47. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фумаратную соль соединения 5R.

48. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 5R.

49. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гиппуратную соль соединения 5R.

50. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гиппуратной соли соединения 5R.

51. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой адипатную соль соединения 5R.

52. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму адипатной соли соединения 5R.

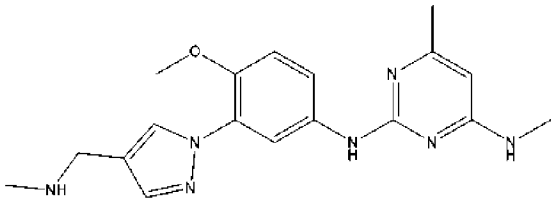
53. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гентизатную соль соединения 5R.

54. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гентизатной соли соединения 5R.

55. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой бензоатную соль соединения 5R.

56. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму бензоатной соли соединения 5R.

57. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой



(соединение 6),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

58. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фармацевтическую соль соединения 6.

59. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гидрохлоридную соль соединения 6.

60. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 6.

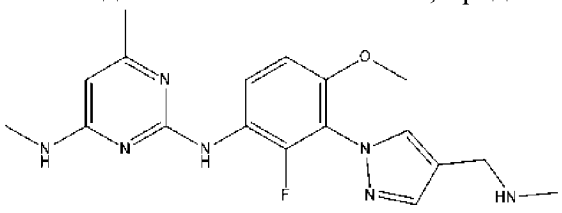
61. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гликолятную соль соединения 6.

62. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гликолятной соли соединения 6.

63. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой адипатную соль соединения 6.

64. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму адипатной соли соединения 6.

65. Соединение по п. 1 или п. 2, представляющее собой


(соединение 7),

его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтически приемлемая соль таутомера.

66. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фармацевтическую соль соединения 7.

67. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой гидрохлоридную соль соединения 7.

68. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму гидрохлоридной соли соединения 7.

69. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой оксалатную соль соединения 7.

70. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму оксалатной соли соединения 7.

71. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой сульфатную соль соединения 7.

72. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму сульфатной соли соединения 7.

73. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фосфатную соль соединения 7.

74. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму фосфатной соли соединения 7.

75. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой фумаратную соль соединения 7.

76. Соединение по любому из предыдущих пунктов, представляющее собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 7.

77. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов и фармацевтически приемлемый носитель.

78. Способ ингибирования одной или обеих из EHMT1 и EHMT2, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

79. Способ по п. 49, где у субъекта имеется нарушение, опосредованное EHMT.

80. Способ по п. 49, где у субъекта имеется нарушение со стороны крови.

81. Способ по п. 49, где у субъекта имеется рак.

82. Способ предупреждения или лечения нарушения со стороны крови, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически

эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

83. Способ по п. 54, где нарушение со стороны крови представляет собой серповидноклеточную анемию или β-талассемию.

84. Способ по п. 54, где нарушение со стороны крови представляет собой гемобластоз.

85. Способ предупреждения или лечения рака, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из предыдущих пунктов.

86. Способ по п. 56, где рак представляет собой лимфому, лейкоз, меланому, рак молочной железы, рак яичника, гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак легкого, рак головного мозга или гемобластоз.

87. Способ по п. 56, где рак представляет собой меланому.

88. Способ по п. 57, где гемобластоз представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

89. Способ по п. 57, где лимфома представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, фолликулярную лимфому, лимфому Беркитта или неходжкинскую лимфому.

90. Способ по п. 56, где рак представляет собой хронический миелогенный лейкоз (CML), острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), недифференцированный лейкоз (MLL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

91. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в ингибировании одной или обеих из EHMT1 и EHMT2 у нуждающегося в этом субъекта.

92. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в предупреждении или лечении нарушения, опосредованного EHMT, у нуждающегося в этом субъекта.

93. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в предупреждении или лечении нарушения со стороны крови у нуждающегося в этом субъекта.

94. Соединение по любому из предыдущих пунктов для применения в предупреждении или лечении рака у нуждающегося в этом субъекта.

95. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для ингибирования одной или обеих из EHMT1 и EHMT2 у нуждающегося в этом субъекта.

96. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения нарушения, опосредованного EHMT, у нуждающегося в этом субъекта.

97. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов в изготовлении лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения нарушения со стороны крови у нуждающегося в этом субъекта.

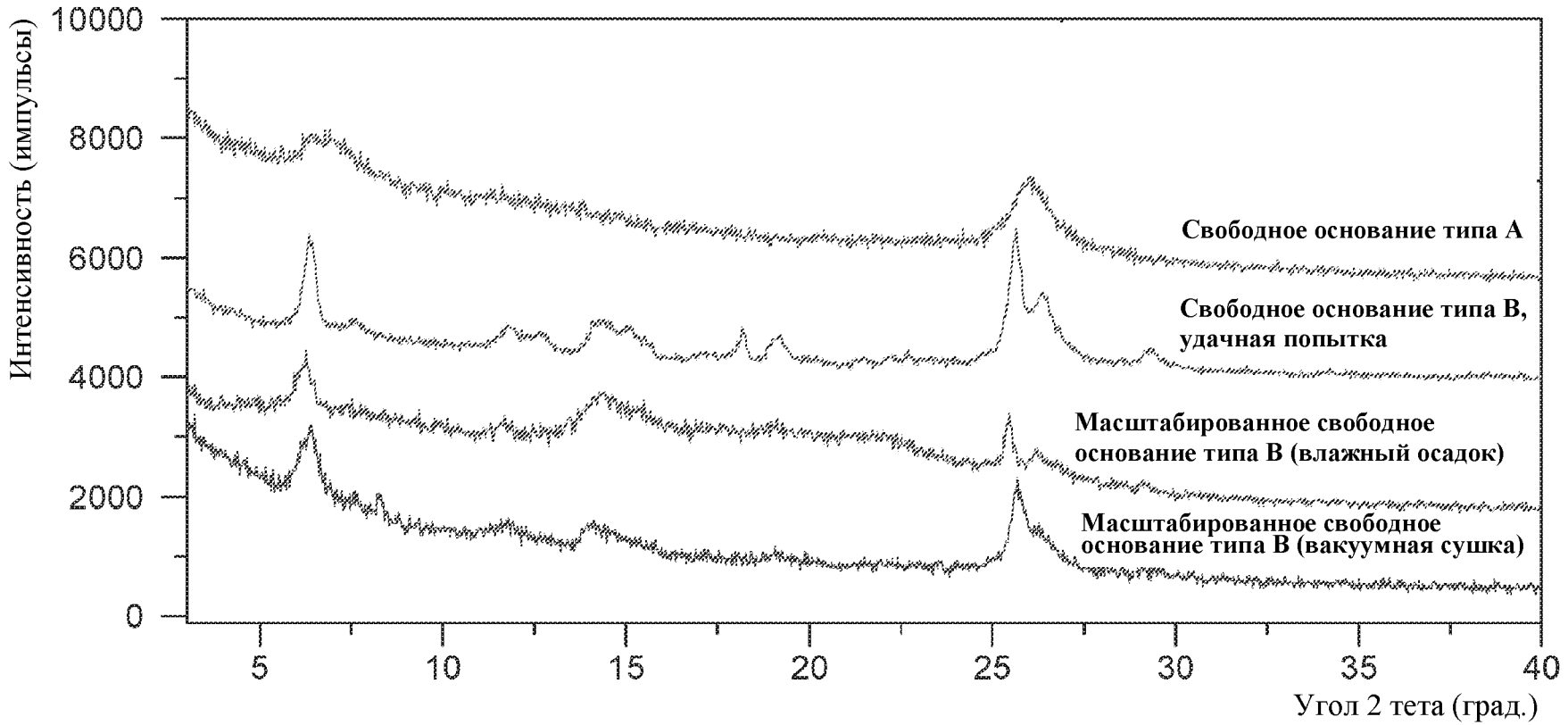
98. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов в изготовлении

лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения или лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.

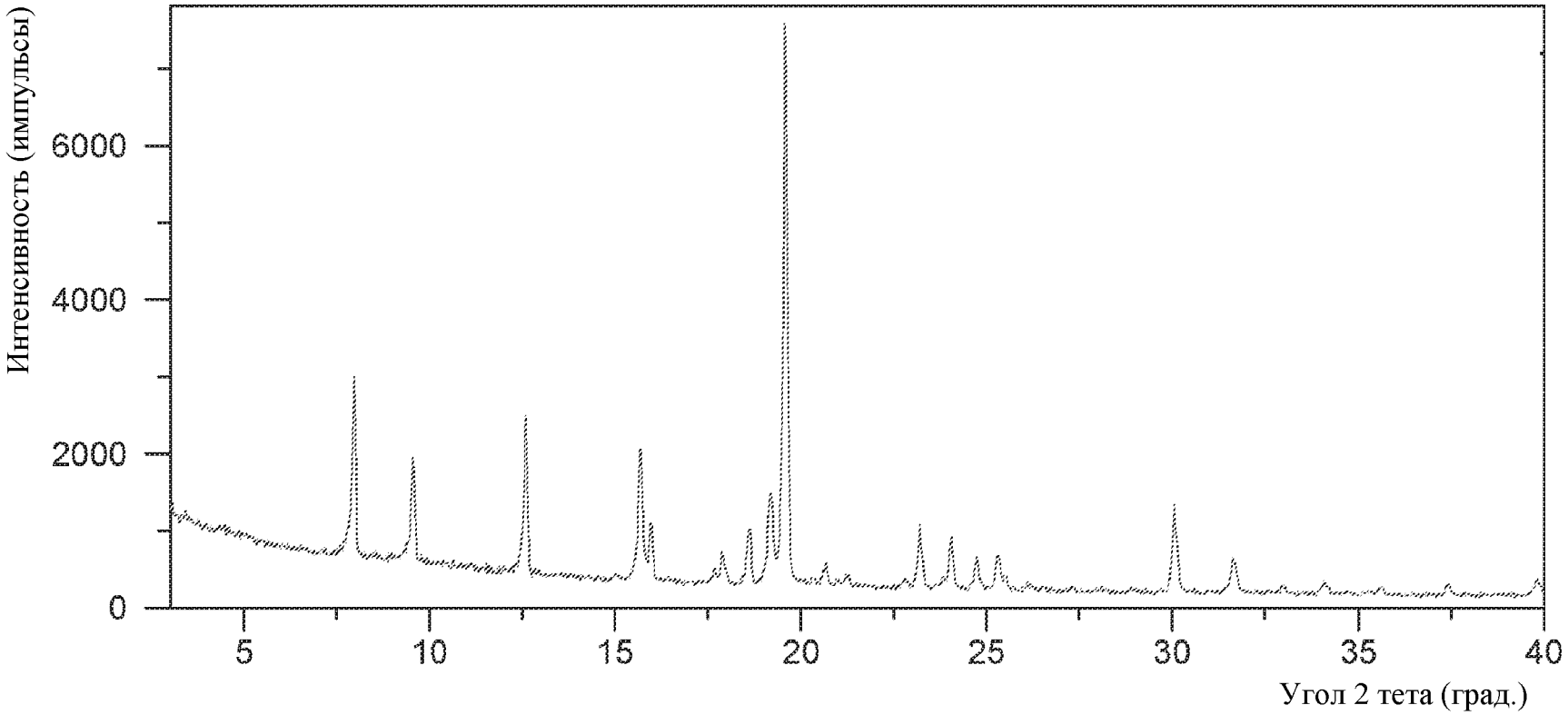
По доверенности

Фигура 1А

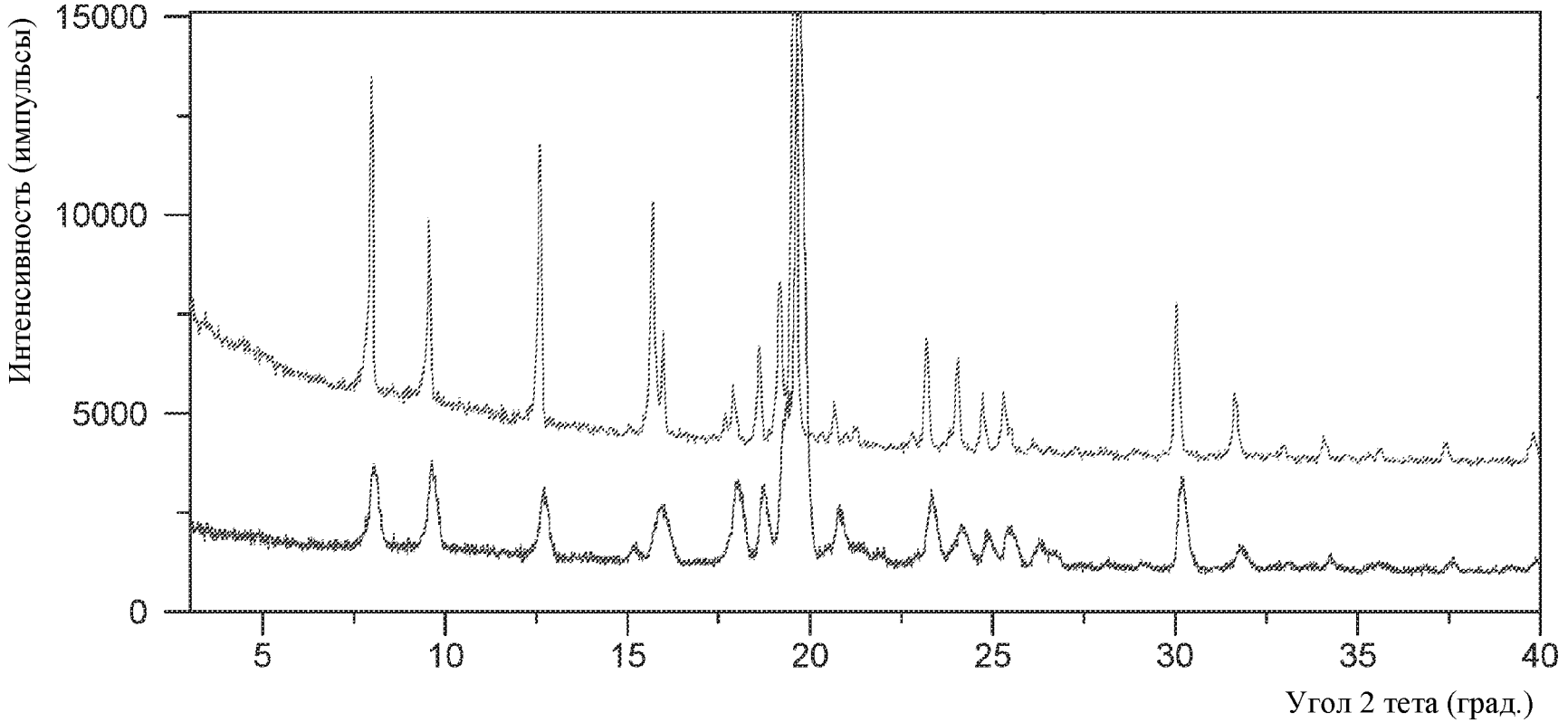
562537


Интенсивность (импульсы)
10000
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)
Свободное основание типа A
Свободное основание типа B, удачная попытка
Масштабированное свободное основание типа B (влажный осадок)
Масштабированное свободное основание типа B (вакуумная сушка)

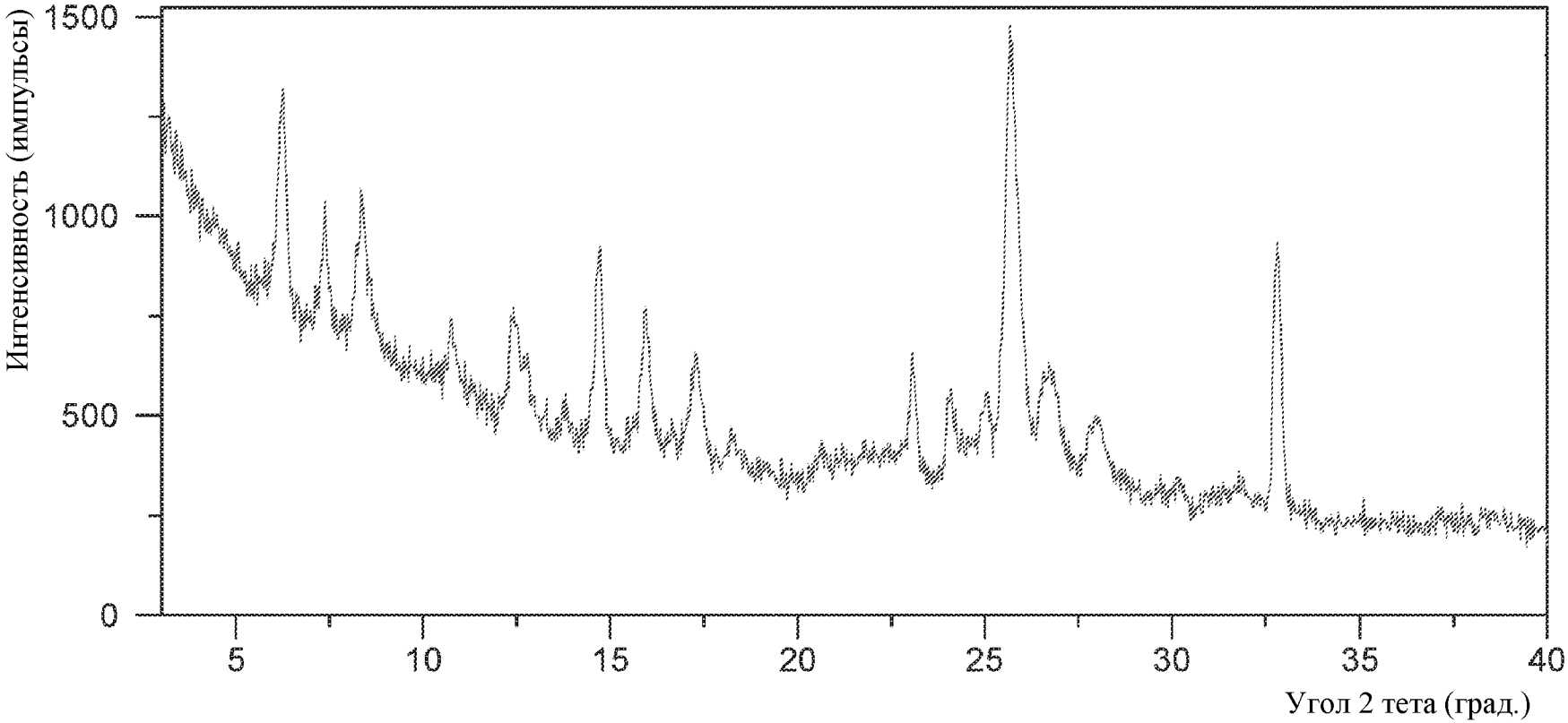
Фигура 1B


Интенсивность (импульсы)
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)

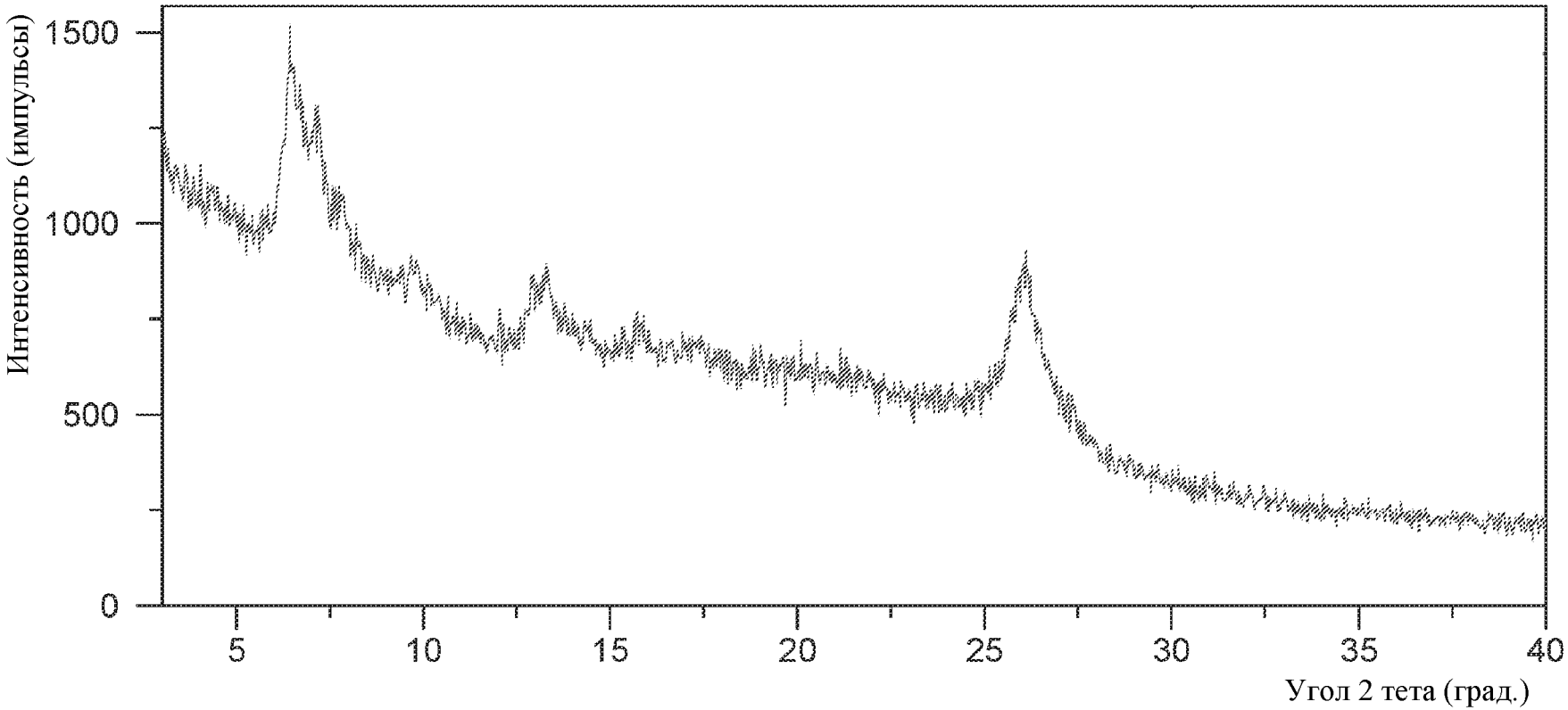
Фигура 2А


Интенсивность (импульсы)
15000
10000
5000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)

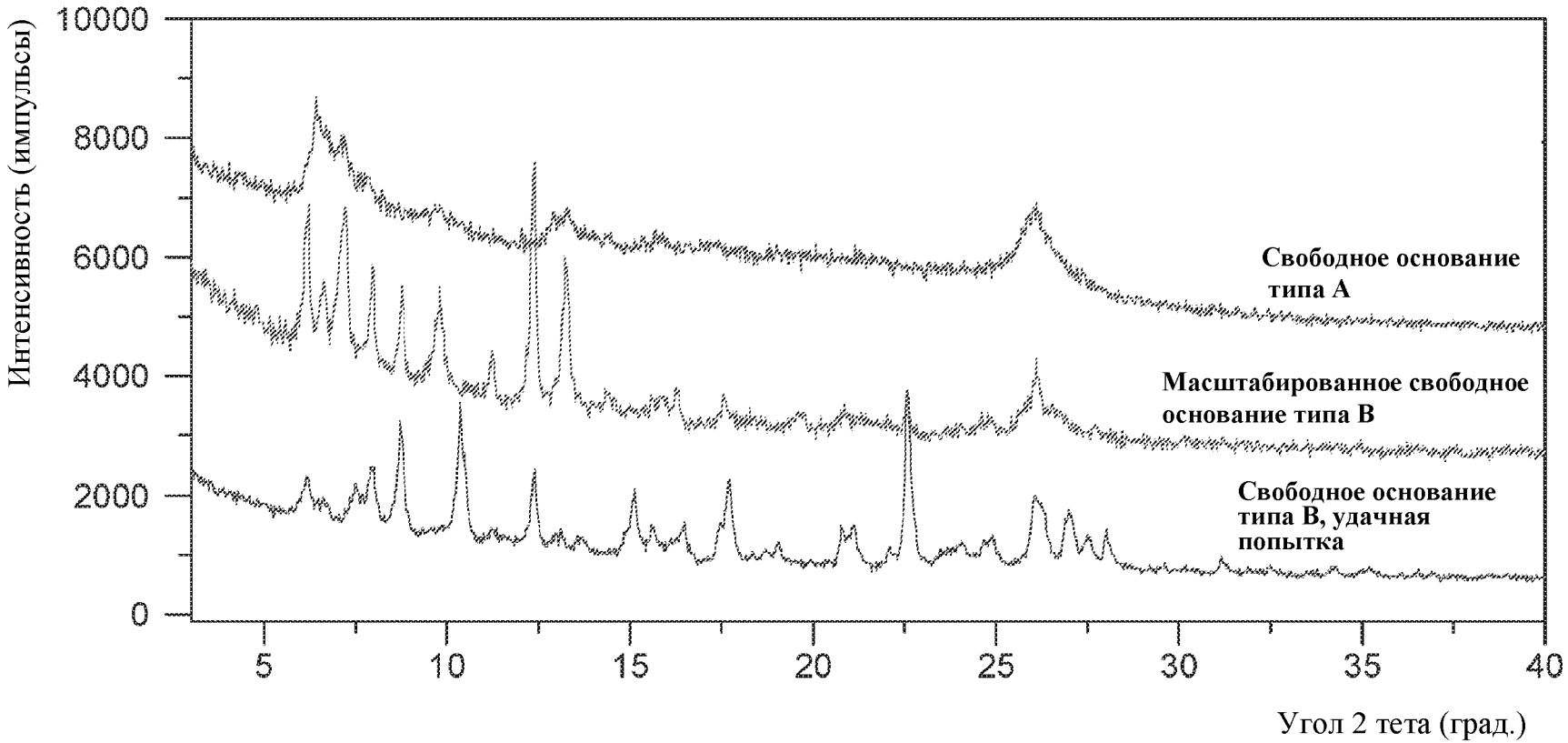
Фигура 2B


Интенсивность (импульсы)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)

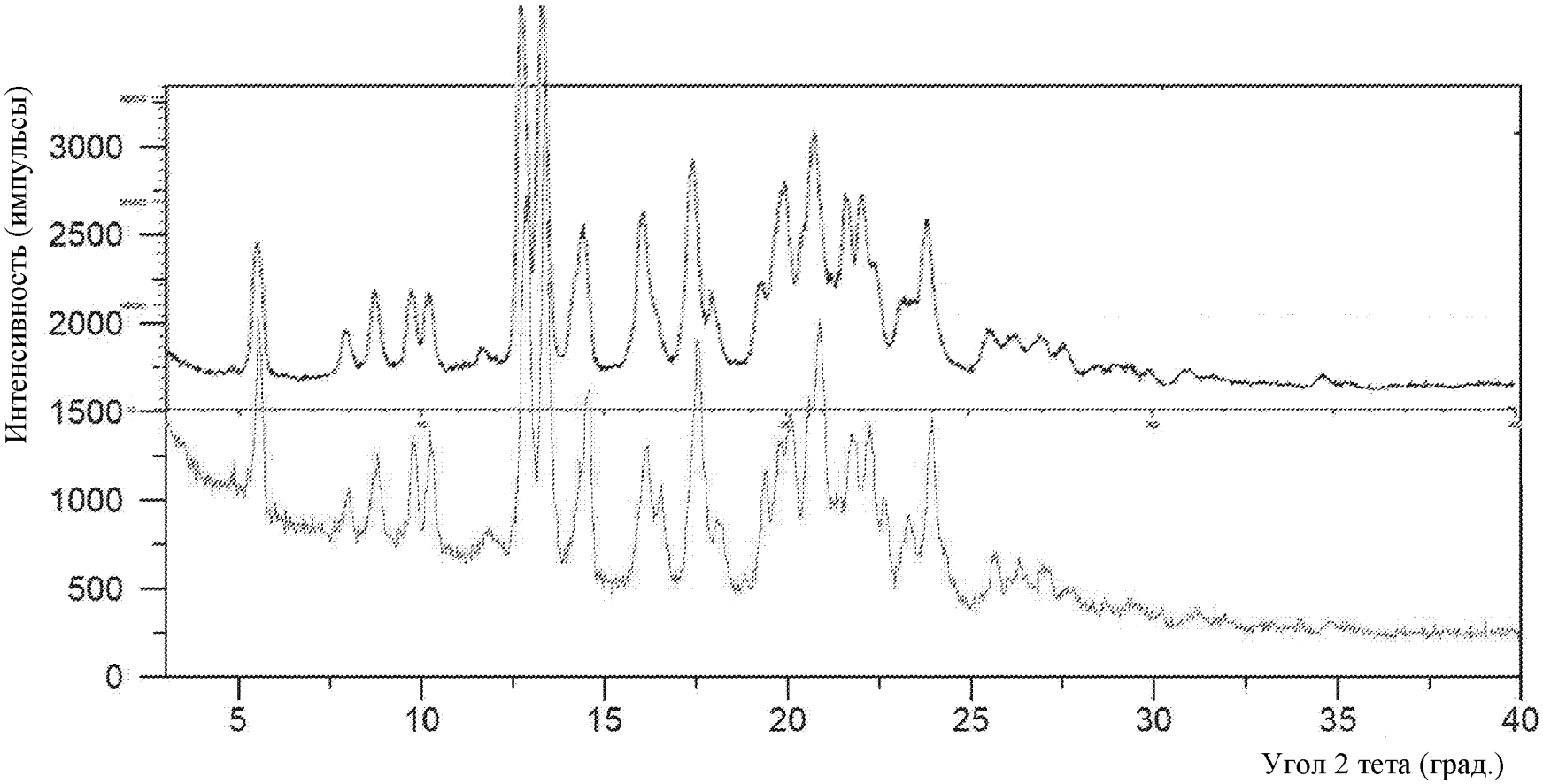
Фигура 3


Интенсивность (импульсы)
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)

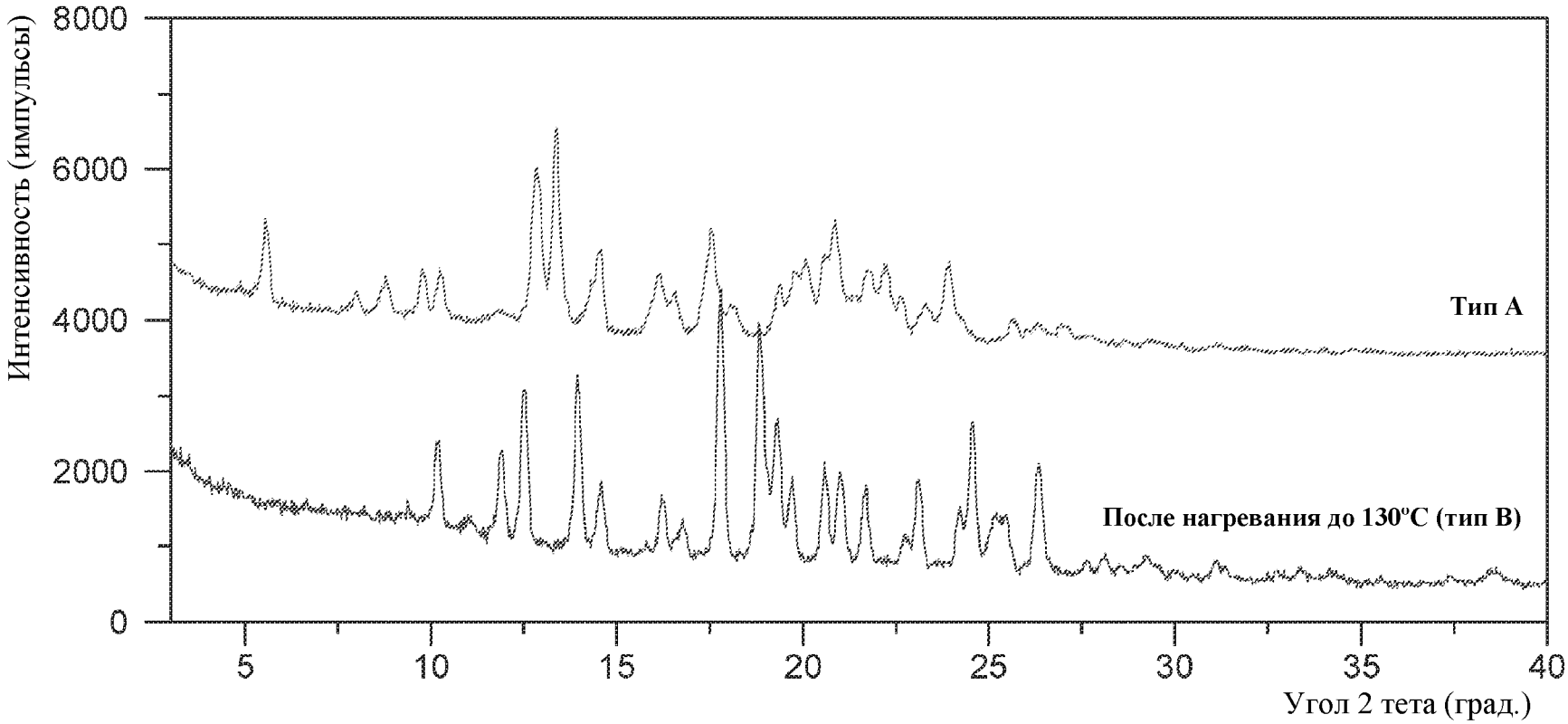
Фигура 4А


Интенсивность (импульсы)
10000
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)
Свободное основание типа A
Масштабированное свободное основание типа B
Свободное основание типа B, удачная попытка

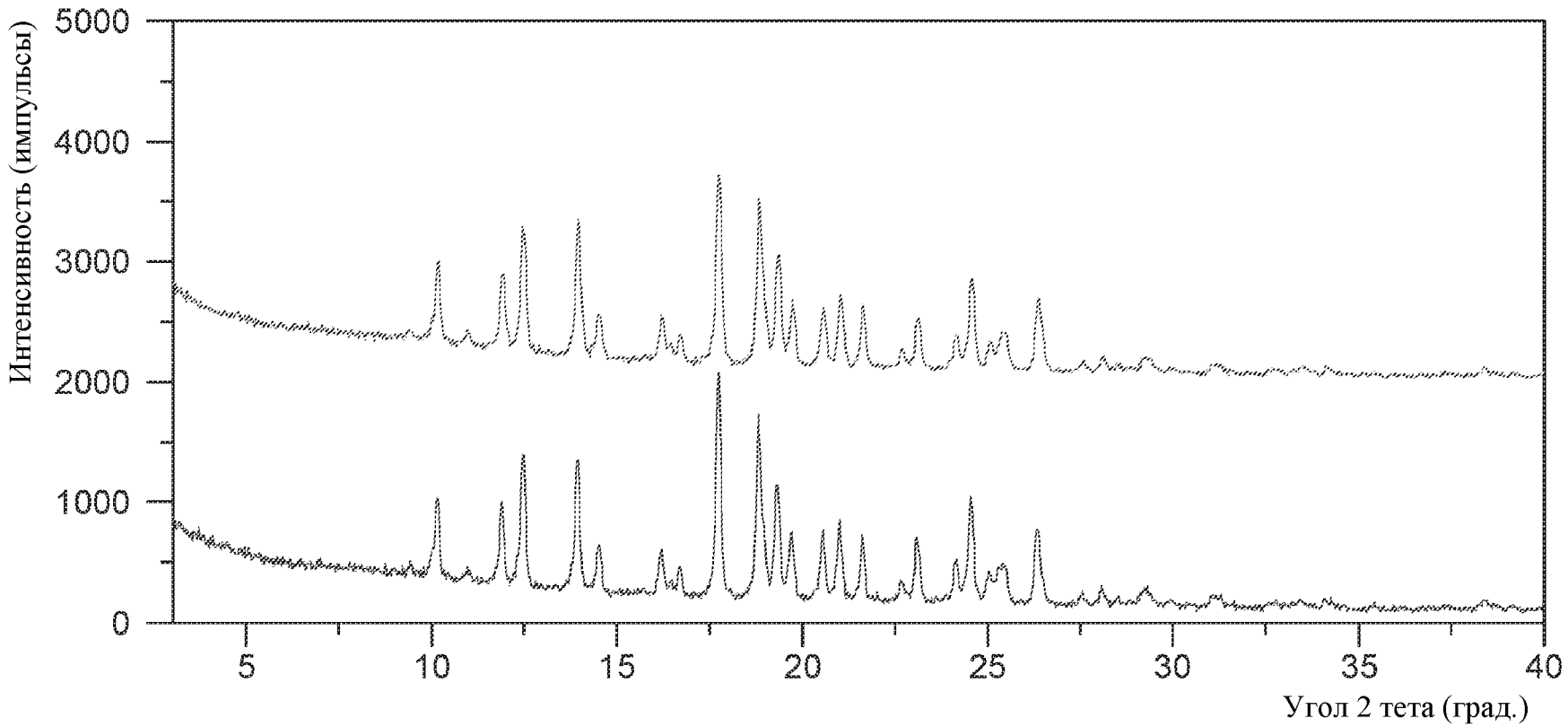
Фигура 4B


Интенсивность (импульсы)
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)

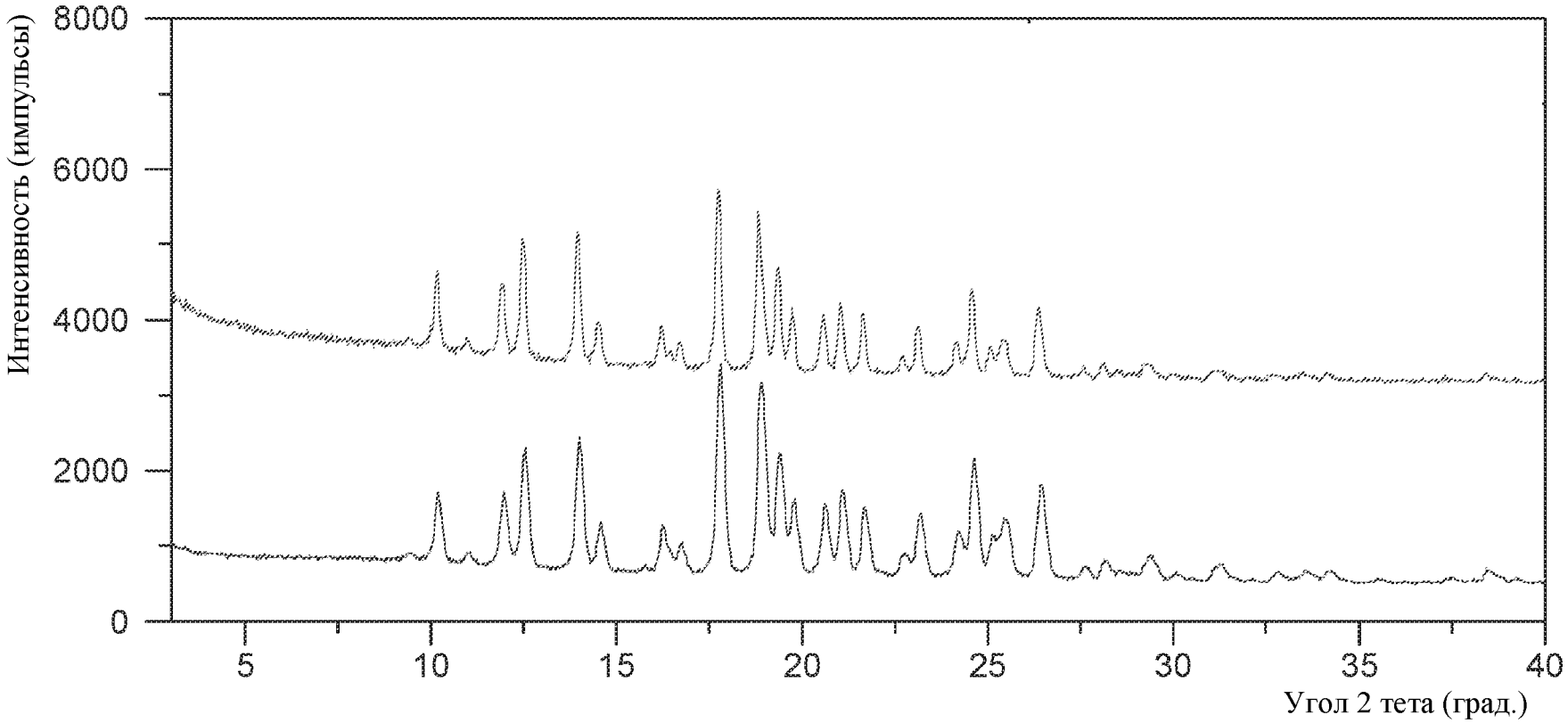
Фигура 5А


Интенсивность (импульсы)
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)
Тип A
После нагревания до 130°C (тип B)

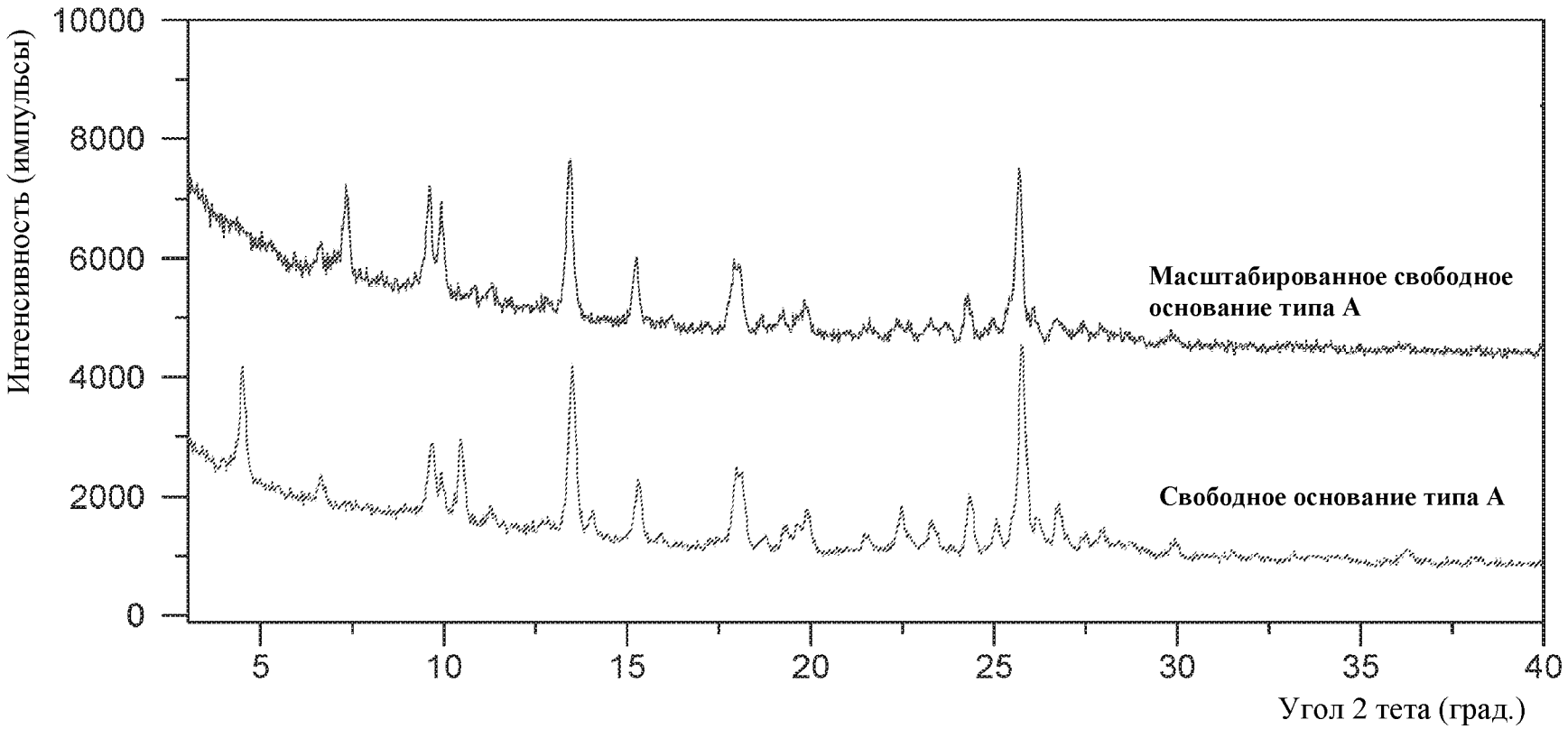
Фигура 5B


Интенсивность (импульсы)
5000
4000
3000
2000
1000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)

Фигура 5С


Интенсивность (импульсы)
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)

Фигура 5D


Интенсивность (импульсы)
10000
8000
6000
4000
2000
0
5
10
15
20
25
30
35
40
Угол 2 тета (град.)
Масштабированное свободное основание типа A
Свободное основание типа A

Фигура 6