

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202190154 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.04.12

(51) Int. Cl. *A61K 31/4709* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.06.28

(54) СОЛИ (S)-(5-ЦИКЛОБУТОКСИ-2-МЕТИЛ-6-(1-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-3,4-ДИГИДРОХИНОЛИН-1(2Н)-ИЛ)(ЦИКЛОПРОПИЛ)МЕТАНОНА И ЕГО ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ

(31) 62/692,554; 62/692,546

(72) Изобретатель:

(32) 2018.06.29

Люк Джордж П. (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2019/039677

Медведев В.Н. (RU)

(87) WO 2020/006329 2020.01.02

(71) Заявитель:

ФОРМА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)

(57) В настоящем изобретении описаны соли (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2Н)-ил)(циклопропил)метанона, их твердые формы и способы их получения, а также способы их применения.

202190154 A1

202190154

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566310EA/081

СОЛИ (S)-(5-ЦИКЛОБУТОКСИ-2-МЕТИЛ-6-(1-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)-3,4-ДИГИДРОХИНОЛИН-1(2Н)-ИЛ)(ЦИКЛОПРОПИЛ)-МЕТАНОНА И ЕГО ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США № 62/692546, зарегистрированной 29 июня 2018 года, и предварительной заявки на патент США № 62/692554, зарегистрированной 29 июня 2018 года, полное содержание которых включено в настоящее изобретение путем ссылок на них.

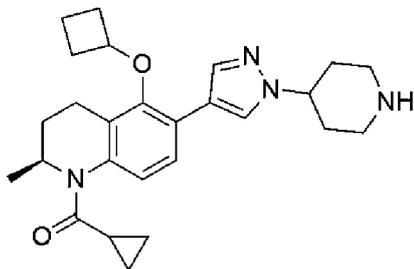
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К ОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим соли конкретного соединения и их твердые формы, применяемым для ингибирования бромодоменов и экстратерминальных доменов (ВЕТ).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Химические соединения могут образовывать одну или более различных фармацевтически приемлемых солей и/или твердых форм, включающих аморфные и полиморфные кристаллические формы. Индивидуальные соли и твердые формы биологически активных химических соединений могут иметь различные свойства. Существует необходимость в идентификации и выборе соответствующих солей и/или твердых форм биологически активных химических соединений (в том числе соответствующих кристаллических форм, когда это возможно) для разработки фармацевтически приемлемых лекарственных форм для лечения различных заболеваний или состояний.

[0004] Биологически активное соединение (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-хинолин-1(2Н)-ил)(циклопропил)метанон ("соединение 1")



Соединение 1

является синтетическим модулятором бромодоменов и экстратерминальных доменов (ВЕТ). Соединение 1 раскрыто в патентном документе PCT Application Publication No. WO 2015/074064 в качестве одного из многих соединений, применяемых в качестве синтетических модуляторов бромодоменов ВЕТ. В клинических испытаниях под шифром NCT02543879, озаглавленных "Исследование нового ингибитора ВЕТ FT-1101 у пациентов с рецидивирующими или рефракторными гемобластозами", описано применение

ингибитора ВЕТ FT-1101 у пациентов с рецидивирующими или рефракторными гемобластозами. Поэтому, существует необходимость в идентификации солевых форм и твердых форм соединения 1, применяемых в различных терапевтических целях.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Описанные в изобретении соли и другие твердые формы соединения 1 включают фумаратную соль соединения 1 (включающую кристаллическую форму А, форму В и форму С), адипатную соль (включающую кристаллическую форму А адипатной соли) и сукцинатную соль (то есть, соединение 2, которое включает кристаллическую форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е, форму F, форму G, форму I, форму К, форму L, форму М, форму О и форму Р сукцинатной соли). В настоящем изобретении предлагаются различные твердые формы соединения 1, включающие одну или более фармацевтически приемлемых солевых форм для соединения 1, применяемые для терапевтического перорального введения соединения 1. Конкретные солевые формы соединения 1 образуют кристаллические твердые формы. Различные твердые формы соединения 1 могут быть идентифицированы по их конкретным характеристическим свойствам. Например, конкретные кристаллические формы солей соединения 1 имеют четко различимые характеристические пики на порошковой рентгенограмме (смотрите пример 3), которые не наблюдаются в ранее описанных формах соединения 1.

[0006] Новая кристаллическая форма А фумаратной соли соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,0, 5,3, 7,9, 10,2, 13,3 и 21,2.

[0007] Новая кристаллическая форма В фумаратной соли соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 13,5, 16,3, 21,1, 23,5, 26,0 и 26,5.

[0008] Новая кристаллическая форма С фумаратной соли соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,2, 10,0, 18,1, 19,2 и 22,0.

[0009] Новая кристаллическая форма А адипатной соли соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 7,9, 12,3, 15,7, 19,7 и 24,7.

[0010] Новая кристаллическая форма А сукцинатной соли соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3.

[0011] Заявитель также признает, что новые солевые формы соединения 1 могут быть получены путем взаимодействия соединения 1 с кислотой, выбранной из фумаровой кислоты, адипиновой кислоты и янтарной кислоты.

[0012] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются новые твердые формы сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-хинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 2"), включающие кристаллические формы соединения 2. Настоящее изобретение основано, помимо всего прочего, на идентификации различных твердых форм соединения 2. В частности, заявитель признает, что соединение 2 образует различные кристаллические твердые формы, включающие одну или более фармацевтически приемлемые кристаллические формы соединения 2, которые применяют для терапевтического перорального введения (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-хинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона (то есть, соединения 1). Различные кристаллические твердые формы соединения 2 могут быть идентифицированы по их конкретным характеристическим свойствам. Конкретные кристаллические формы соединения 2 имеют четко различимые характеристические пики на порошковой рентгенограмме (смотрите пример 9), которые не наблюдаются в ранее описанных формах соединения 1. Например, в настоящем изобретении предлагается соединение 2 в различных твердых формах, обозначаемых в изобретении как форма А, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма I, форма K, форма L, форма M, форма O и форма P, а также композиции, включающие твердую форму соединения 2, включающую одну или более форм из формы А, формы В, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы I, формы K, формы L, формы M, формы O и формы P.

[0013] Новая кристаллическая форма А соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3.

[0014] Новая кристаллическая форма В соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,7, 5,9, 8,7, 11,0, 17,2 и 20,4.

[0015] Новая кристаллическая форма С соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 10,1, 10,9, 16,4, 17,7 и 34,3.

[0016] Новая кристаллическая форма D соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 14,7, 18,5, 21,8 и 38,6.

[0017] Новая кристаллическая форма Е соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 11,3, 13,0, 16,3 и 20,3.

[0018] Новая кристаллическая форма F соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 13,6, 14,2, 16,3, 21,8 и 26,7.

[0019] Новая кристаллическая форма G соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8.

[0020] Новая кристаллическая форма I соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 3,4, 5,9, 9,2, 10,3, 11,0 и 25,4.

[0021] Новая кристаллическая форма J соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 12,4, 13,5, 15,6, 21,0 и 21,7.

[0022] Новая кристаллическая форма K соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,7, 9,7, 22,2 и 24,4.

[0023] Новая кристаллическая форма L соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 9,8, 12,6, 17,8, 18,9, 21,0, 22,2 и 29,2.

[0024] Новая кристаллическая форма M соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 14,5, 19,4, 22,1, 24,9 и 37,7.

[0025] Новая кристаллическая форма O соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 3,4, 4,6, 6,8, 9,2, 10,1, 10,9, 12,0 и 20,2.

[0026] Новая кристаллическая форма P соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,3, 6,8, 12,3, 15,2 и 39,6.

[0027] Заявитель также признает, что новые твердые формы соединения 2 (например, форма A, форма B, форма C, форма D, форма E, форма F, форма G, форма I, форма J, форма K, форма M, форма O и форма P) могут быть получены путем воздействия на твердую форму соединения 2 физических условий, эффективных для превращения соединения 2 в первой твердой форме в соединение 2 во второй твердой форме.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0028] На фигуре 1 изображена порошковая рентгенограмма формы A fumarата соединения 1 и порошковая рентгенограмма fumarовой кислоты. Верхняя рентгенограмма соответствует форме A fumarата соединения 1. Нижняя рентгенограмма соответствует fumarовой кислоте.

[0029] На фигуре 2 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы А fumarata соединения 1.

[0030] На фигуре 3 изображена порошковая рентгенограмма формы В fumarata соединения 1 и порошковая рентгенограмма fumarовой кислоты. Верхняя рентгенограмма соответствует форме В fumarata соединения 1. Нижняя рентгенограмма соответствует fumarовой кислоте.

[0031] На фигуре 4 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы В fumarata соединения 1.

[0032] На фигуре 5 изображена порошковая рентгенограмма формы С fumarata соединения 1 и порошковая рентгенограмма fumarовой кислоты. Верхняя рентгенограмма соответствует форме С fumarata соединения 1. Нижняя рентгенограмма соответствует fumarовой кислоте.

[0033] На фигуре 6 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы С fumarata соединения 1.

[0034] На фигуре 7 изображена порошковая рентгенограмма формы А адипата соединение 1 и порошковая рентгенограмма адипиновой кислоты. Верхняя рентгенограмма соответствует форме А адипата соединения 1. Нижняя рентгенограмма соответствует адипиновой кислоте.

[0035] На фигуре 8 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы А адипата соединения 1.

[0036] На фигуре 9 изображена порошковая рентгенограмма одного образца формы А сукцината соединения 1 (то есть, формы 2 соединения 2) и порошковая рентгенограмма янтарной кислоты. Верхняя рентгенограмма соответствует форме А сукцината соединения 1 (то есть, форме А соединения 2). Нижняя рентгенограмма соответствует янтарной кислоте.

[0037] На фигуре 10 изображена порошковая рентгенограмма еще одного образца формы А соединения 2 (то есть, формы А сукцината соединения 1).

[0038] На фигуре 11 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для одного образца формы А сукцината соединения 1 (то есть, формы А соединения 2).

[0039] На фигуре 12 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для еще одного образца формы А соединения 2 (то есть, формы А сукцината соединения 1).

[0040] На фигуре 13 изображена порошковая рентгенограмма формы А малеата соединения 1 и порошковая рентгенограмма малеиновой кислоты. Верхняя рентгенограмма соответствует форме А малеата соединения 1. Нижняя рентгенограмма соответствует малеиновой кислоте.

[0041] На фигуре 14 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для формы А малеата соединения 1.

[0042] На фигуре 15 представлены данные анализа динамической сорбции паров (DVS) формы А фумарата соединения 1.

[0043] На фигуре 16 представлены данные анализа динамической сорбции паров (DVS) формы В фумарата соединения 1.

[0044] На фигуре 17 представлены данные анализа динамической сорбции паров (DVS) формы С фумарата соединения 1.

[0045] На фигуре 18 представлены данные анализа динамической сорбции паров (DVS) формы А адипата соединения 1.

[0046] На фигуре 19 представлены данные анализа динамической сорбции паров (DVS) формы А сукцината соединения 1 (то есть, формы А соединения 2).

[0047] На фигуре 20 представлен ряд последовательно полученных порошковых рентгенограмм, иллюстрирующих результаты превращения суспензий формы А, формы В и формы С фумарата соединения 1.

[0048] На фигуре 21 представлен ряд последовательно полученных порошковых рентгенограмм, иллюстрирующих результаты перекристаллизации формы А адипата соединения 1.

[0049] На фигуре 22 представлен ряд порошковых рентгенограмм формы А, формы В, формы С, формы D, формы Е и формы F соединения 2.

[0050] На фигуре 23 представлен ряд порошковых рентгенограмм формы G, формы I, формы J, формы K, формы L и формы M соединения 2

[0051] На фигуре 24 представлена порошковая рентгенограмма формы В соединения 2.

[0052] На фигуре 25 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы В соединения 2.

[0053] На фигуре 26 представлена кривая динамической сорбции паров (DVS) формы В соединения 2.

[0054] На фигуре 27 изображена порошковая рентгенограмма формы С соединения 2.

[0055] На фигуре 28 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы С соединения 2.

[0056] На фигуре 29 изображена порошковая рентгенограмма формы D соединения 2.

[0057] На фигуре 30 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы D соединения 2.

[0058] На фигуре 31 изображена порошковая рентгенограмма формы E соединения 2.

[0059] На фигуре 32 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы E соединения 2.

[0060] На фигуре 33 изображена порошковая рентгенограмма формы F соединения 2.

[0061] На фигуре 34 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы F соединения 2.

[0062] На фигуре 35 изображена порошковая рентгенограмма формы G соединения 2.

[0063] На фигуре 36 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы G соединения 2.

[0064] На фигуре 37 представлена кривая динамической сорбции паров (DVS) формы G соединения 2.

[0065] На фигуре 38 приведено изображение, полученное микроскопией в поляризованном свете формы G соединения 2.

[0066] На фигуре 39 изображена порошковая рентгенограмма формы I соединения 2.

[0067] На фигуре 40 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы I соединения 2.

[0068] На фигуре 41 представлена кривая динамической сорбции паров (DVS) формы I соединения 2.

[0069] На фигуре 42 изображена порошковая рентгенограмма формы J соединения 2.

[0070] На фигуре 43 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы J соединения 2.

[0071] На фигуре 44 изображена порошковая рентгенограмма формы K соединения 2.

[0072] На фигуре 45 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы K соединения 2.

[0073] На фигуре 46 изображена порошковая рентгенограмма формы L соединения 2.

[0074] На фигуре 47 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы L соединения 2.

[0075] На фигуре 48 изображена порошковая рентгенограмма формы M соединения 2.

[0076] На фигуре 49 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы M соединения 2.

[0077] На фигуре 50 представлена кривая динамической сорбции паров (DVS) формы M соединения 2.

[0078] На фигуре 51 изображена порошковая рентгенограмма формы O соединения 2.

[0079] На фигуре 52 представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) (верхняя кривая) и термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) (нижняя кривая) для формы O соединения 2.

[0080] На фигуре 53 представлена кривая динамической сорбции паров (DVS) формы O соединения 2.

[0081] На фигуре 54 изображена порошковая рентгенограмма формы P соединения 2.

[0082] На фигуре 55 изображена технологическая схема, иллюстрирующая методы получения формы G соединения 2 из формы B, формы I или формы O соединения 2.

[0083] На фигуре 56 представлен ряд последовательно полученных порошковых рентгенограмм, иллюстрирующих результаты конкурирующего превращения из суспензии в форму G и форму O соединения 2.

[0084] На фигуре 57 представлен ряд последовательно полученных порошковых рентгенограмм, иллюстрирующих результаты оценки стабильности формы G, формы B и формы I соединения 2.

[0085] На фигуре 58 представлен ряд порошковых рентгенограмм, иллюстрирующих критические значения активности воды a_w между формой G и формой I соединения 2 (для a_w 0, 0,20, 0,40, 0,59 и 0,80).

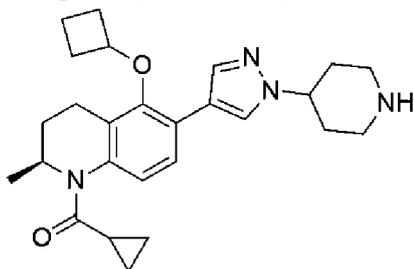
[0086] На фигуре 59 представлен ряд порошковых рентгенограмм, иллюстрирующих критические значения активности воды a_w между формой G и формой I соединения 2 I (для a_w 0, 0,18, 0,36 и 0,55).

[0087] На фигуре 60 представлен ряд порошковых рентгенограмм, иллюстрирующих результаты сравнения растворимости между формой A и формой G соединения 2.

[0088] На фигуре 60 представлен ряд порошковых рентгенограмм, иллюстрирующих стабильность формы G соединения 2 при различных условиях.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0089] Биологически активное химическое соединение (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанон ("соединение 1"):



Соединение 1

является синтетическим модулятором бромодоменов и экстратерминальных доменов (ВЕТ). В настоящем изобретении предлагаются различные солевые формы соединения 1, их твердые формы, их фармацевтические композиции и способы получения этих новых солевых форм соединения 1 и их твердых форм. Солевые формы и твердые формы (например, кристаллические твердые формы) обеспечивают или могут обеспечивать такие характеристики, как улучшенная растворимость, стабильность и легкость приготовления лекарственной формы. Если не указано иное, то используемый в изобретении термин "соль" относится к солям или сокристаллам двух или более (например, двух) компонентных молекул (например, соединения 1 и ко-образователя).

Солевые формы соединения 1

[0090] В некоторых вариантах осуществления, новые солевые формы соединения 1 представляют собой фумаратные солевые формы (то есть, "фумарат соединения 1"). В некоторых вариантах осуществления, фумарат соединения 1 является аморфным. В некоторых вариантах осуществления, фумарат соединения 1 является кристаллической солевой формой. В некоторых вариантах осуществления, фумарат соединения 1 представляет собой кристаллическую форму А соли (то есть, "форму А фумарата соединения 1"). В некоторых вариантах осуществления, фумарат соединения 1 представляет собой кристаллическую форму В соли (то есть, "форму В фумарата соединения 1"). В некоторых вариантах осуществления, фумарат соединения 1 представляет собой кристаллическую форму С соли (то есть, "форму С фумарата соединения 1").

[0091] В некоторых вариантах осуществления, новые солевые формы соединения 1 представляют собой адипатные солевые формы (то есть, "адипат соединения 1"). В некоторых вариантах осуществления, адипат соединения 1 является аморфным. В некоторых вариантах осуществления, адипат соединения 1 является кристаллической солевой формой. В некоторых вариантах осуществления, адипат соединения 1 представляет собой кристаллическую форму А соли (то есть, "форму А адипата соединения 1").

[0092] В некоторых вариантах осуществления, новые солевые формы соединения 1 представляют собой сукцинатные солевые формы (то есть, "сукцинат соединения 1" или "соединение 2"). В некоторых вариантах осуществления, сукцинат соединения 1 (то есть,

соединение 2) является аморфным. В некоторых вариантах осуществления, сукцинат соединения 1 (то есть, соединение 2) является кристаллической солевой формой. В некоторых вариантах осуществления, сукцинат соединения 1 (то есть, соединение 2) представляет собой кристаллическую форму А соли (то есть, "форму А сукцината соединения 1" или "форму А соединения 2").

[0093] В некоторых вариантах осуществления, новые солевые формы соединения 1 представляют собой малеатные солевые формы (то есть, "малеат соединения 1"). В некоторых вариантах осуществления, малеат соединения 1 является аморфным. В некоторых вариантах осуществления, малеат соединения 1 является кристаллической солевой формой. В некоторых вариантах осуществления, малеат соединения 1 представляет собой кристаллическую форму А соли (то есть, "форму А малеата соединения 1").

[0094] Новые солевые формы соединения 1 могут быть получены различными методами, известными специалистам в данной области. Подходящие методы получения описаны в примере 3. Например, в некоторых вариантах осуществления, новые солевые формы соединения 1 (например, фумарат соединения 1, адипат соединения 1 и сукцинат соединения 1) могут быть получены путем взаимодействия соединения 1 с кислотой, выбранной из фумаровой кислоты, адипиновой кислоты и янтарной кислоты.

[0095] Новые солевые формы соединения 1 могут быть идентифицированы по порошковым рентгенограммам. Описанные в изобретении новые солевые формы соединения 1 включают фумарат соединения 1 (в том числе аморфный фумарат соединения 1, форму А фумарата соединения 1, форму В фумарата соединения 1, форму С фумарата соединения 1), адипат соединения 1 (в том числе аморфный адипат соединения 1 и форму А адипата соединения 1), и/или сукцинат соединения 1 (в том числе аморфный сукцинат соединения 1 и форму А сукцината соединения 1 (то есть, форму А соединения 2) и форму В соединения 2, форму С соединения 2, форму D соединения 2, форму Е соединения 2, форму F соединения 2, форму G соединения 2, форму I соединения 2, форму K соединения 2, форму L соединения 2, форму M соединения 2, форму O соединения 2, форму P соединения 2), а также композиции, включающие новые солевые формы соединения 1, такие как, например, фумарат соединения 1 (в том числе аморфный фумарат соединения 1, форму А фумарата соединения 1, форму В фумарата соединения 1, форму С фумарата соединения 1), адипат соединения 1 (в том числе аморфный адипат соединения 1 и форму А адипата соединения 1) и/или сукцинат соединения 1 (в том числе аморфный сукцинат соединения 1 и форму А сукцината соединения 1 (то есть, форму А соединения 2) и форму В соединения 2, форму С соединения 2, форму D соединения 2, форму Е соединения 2, форму F соединения 2, форму G соединения 2, форму I соединения 2, форму K соединения 2, форму L соединения 2, форму M соединения 2, форму O соединения 2, форму P соединения 2).

Форма А фумарата соединения 1

[0096] Новая форма А фумарата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических

дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,0, 5,3, 7,9, 10,2, 13,3 и 21,2. В некоторых вариантах осуществления, форма А фумарата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,0, 5,3, 7,9, 10,2, 13,3 и 21,2, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 22,1, 16,7, 11,1, 8,7, 6,7 и 4,2 (соответственно).

[0097] Новая форма А фумарата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,0, 5,3, 7,9, 10,2, 13,3 и 21,2. В некоторых вариантах осуществления, форма А фумарата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,0, 5,3, 7,9, 10,2, 13,3 и 21,2, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 22,1, 16,7, 11,1, 8,7, 6,7 и 4,2 (соответственно).

[0098] В некоторых вариантах осуществления, форма А фумарата соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) :

4,0
5,3
6,6
7,9
10,2
13,3
14,8
17,2
18,6
21,2
24,1
26,5
28,4

[0099] В некоторых вариантах осуществления, форма А фумарата соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$), и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межatomное расстояние
4,0	22,1
5,3	16,7
6,6	13,4

7,9	11,1
10,2	8,7
13,3	6,7
14,8	6,0
17,2	5,2
18,6	4,8
21,2	4,2
24,1	3,7
26,5	3,4
28,4	3,1

Форма В fumarata соединения 1

[0100] Новая форма В fumarata соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 13,5, 16,3, 21,1, 23,5, 26,0 и 26,5. В некоторых вариантах осуществления, форма В fumarata соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 13,5, 16,3, 21,1, 23,5, 26,0 и 26,5, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,4, 6,6, 5,4, 4,2, 3,8, 3,4 и 3,4 (соответственно).

[0101] Новая форма В fumarata соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 13,5, 16,3, 21,1, 23,5, 26,0 и 26,5. В некоторых вариантах осуществления, форма В fumarata соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 13,5, 16,3, 21,1, 23,5, 26,0 и 26,5, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,4, 6,6, 5,4, 4,2, 3,8, 3,4 и 3,4 (соответственно).

[0102] В некоторых вариантах осуществления, форма В fumarata соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) :

5,4
8,1
9,9
10,0
10,9
12,4
13,5
14,2

13

14,6

16,3

16,8

17,5

18,6

18,9

21,1

21,6

23,5

23,9

26,0

26,5

27,1

34,1

35,5

36,8

[0103] В некоторых вариантах осуществления, форма В fumarata соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$), и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,4
8,1	10,9
9,9	9,0
10,0	8,8
10,9	8,1
12,4	7,2
13,5	6,6
14,2	6,2
14,6	6,1
16,3	5,4
16,8	5,3
17,5	5,1
18,6	4,8
18,9	4,7

21,1	4,2
21,6	4,1
23,5	3,8
23,9	3,7
26,0	3,4
26,5	3,4
27,1	3,3
34,1	2,6
35,5	2,5
36,8	2,4

Форма С фумарата соединения 1

[0104] Новая форма С фумарата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,2, 10,0, 18,1, 19,2 и 22,0. В некоторых вариантах осуществления, форма С фумарата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,2, 10,0, 18,1, 19,2 и 22,0, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,1, 10,7, 8,9, 4,9, 4,6 и 4,0 (соответственно).

[0105] Новая форма С фумарата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,2, 10,0, 18,1, 19,2 и 22,0. В некоторых вариантах осуществления, форма С фумарата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,2, 10,0, 18,1, 19,2 и 22,0, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,1, 10,7, 8,9, 4,9, 4,6 и 4,0 (соответственно).

[0106] В некоторых вариантах осуществления, форма С фумарата соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) :

5,5
8,2
10,0
13,7
14,6
18,1
19,2
22,0

24,1

25,3

27,4

[0107] В некоторых вариантах осуществления, форма С fumarата соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$), и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,1
8,2	10,7
10,0	8,9
13,7	6,5
14,6	6,1
18,1	4,9
19,2	4,6
22,0	4,0
24,1	3,7
25,3	3,5
27,4	3,3

Форма А адипата соединения 1

[0108] Новая форма А адипата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 7,9, 12,3, 15,7, 19,7 и 24,7. В некоторых вариантах осуществления, форма А адипата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 7,9, 12,3, 15,7, 19,7 и 24,7, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 11,2, 7,2, 5,6, 4,5 и 3,6 (соответственно).

[0109] Новая форма А адипата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 7,9, 12,3, 15,7, 19,7 и 24,7. В некоторых вариантах осуществления, форма А адипата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 7,9, 12,3, 15,7, 19,7 и 24,7, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 11,2, 7,2, 5,6, 4,5 и 3,6 (соответственно).

[0110] В некоторых вариантах осуществления, форма А адипата соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

16
 4,0
 7,9
 11,6
 12,3
 13,1
 14,1
 15,3
 15,7
 16,6
 18,8
 19,7
 21,2
 22,2
 23,4
 24,1
 24,7
 26,3
 28,3
 30,8

[0111] В некоторых вариантах осуществления, форма А адипата соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$), и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
4,0	22,3
7,9	11,2
11,6	7,6
12,3	7,2
13,1	6,8
14,1	6,3
15,3	5,8
15,7	5,6
16,6	5,3
18,8	4,7
19,7	4,5

21,2	4,2
22,2	4,0
23,4	3,8
24,1	3,7
24,7	3,6
26,3	3,4
28,3	3,2
30,8	2,9

Форма А сукцината соединения 1

[0112] Новая форма А сукцината соединения 1 (то есть, форма А соединения 2) может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3. В некоторых вариантах осуществления, форма А сукцината соединения 1 (то есть, форма А соединения 2) может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 9,0, 5,0, 4,0, 3,6, 3,5, 2,5 и 2,4 (соответственно).

[0113] Новая форма А сукцината соединения 1 (то есть, форма А соединения 2) может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3. В некоторых вариантах осуществления, форма А сукцината соединения 1 (то есть, форма А соединения 2) может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 9,0, 5,0, 4,0, 3,6, 3,5, 2,5 и 2,4 (соответственно).

[0114] В некоторых вариантах осуществления, форма А сукцината соединения 1 (то есть, форма А соединения 2) характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) :

5,5

8,3

9,8

10,8

12,5

12,6

13,8

18

14,4

14,6

16,7

17,1

17,9

18,4

18,7

19,0

19,6

20,0

20,5

20,9

21,3

21,8

22,2

22,5

23,1

23,4

24,2

24,8

25,3

25,6

26,5

26,8

27,3

28,1

28,5

29,1

29,7

30,7

32,3

32,9

33,8

34,9

36,1

[0115] В некоторых вариантах осуществления, форма А сукцината соединения 1 (то есть, форма А соединения 2) характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$), и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2θ	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,0
10,8	8,2
12,5	7,1
12,6	7,0
13,8	6,4
14,4	6,1
14,6	6,1
16,7	5,3
17,1	5,2
17,9	5,0
18,4	4,8
18,7	4,7
19,0	4,7
19,6	4,5
20,0	4,4
20,5	4,3
20,9	4,2
21,3	4,2
21,8	4,1
22,2	4,0
22,5	4,0
23,1	3,8
23,4	3,8
24,2	3,7
24,8	3,6
25,3	3,5

25,6	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
27,3	3,3
28,1	3,2
28,5	3,1
29,1	3,1
29,7	3,0
30,7	2,9
32,3	2,8
32,9	2,7
33,8	2,7
34,9	2,6
36,1	2,5
37,3	2,4

Форма А малеата соединения 1

[0116] Новая форма А малеата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,1, 6,1, 9,2, 10,2, 17,7 и 19,3. В некоторых вариантах осуществления, форма А малеата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,1, 6,1, 9,2, 10,2, 17,7 и 19,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 28,6, 14,5, 9,6, 8,6, 5,0 и 4,6 (соответственно).

[0117] Новая форма А малеата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,1, 6,1, 9,2, 10,2, 17,7 и 19,3. В некоторых вариантах осуществления, форма А малеата соединения 1 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,1, 6,1, 9,2, 10,2, 17,7 и 19,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 28,6, 14,5, 9,6, 8,6, 5,0 и 4,6 (соответственно).

[0118] В некоторых вариантах осуществления, форма А малеата соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) :

3,1

6,1

9,2

21

10,2

13,9

16,3

17,7

18,5

19,3

20,6

21,5

24,5

[0119] В некоторых вариантах осуществления, форма А малеата соединения 1 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$), и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
3,1	28,6
6,1	14,5
9,2	9,6
10,2	8,6
13,9	6,4
16,3	5,5
17,7	5,0
18,5	4,8
19,3	4,6
20,6	4,3
21,5	4,1
24,5	3,6

[0120] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается способ получения солевой формы (S)-(5-циклобутоксн-2-метил-6-(1-(пиперидн-4-ил)-1Н-пнразол-4-ил)-3,4-днгдрохннолн-1(2Н)-ил)(цнклопропнл)метанона ("соедннения 1"), включающнй контактнрование соедннения 1 с кнслотой, выбранной из группы, состоящей из фузаровой кнслоты, аднпнновой кнслоты и янтарной кнслоты, при условиях и в течение времени, эффективных для образования соответствующей солевой формы соедннения 1. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается способ получения солевой формы соедннения 1, включающнй контактнрование соедннения 1 с кнслотой, выбранной из группы, состоящей из фузаровой кнслоты, аднпнновой кнслоты, янтарной кнслоты и малеиновой кнслоты, при

условиях и в течение времени, эффективных для образования соответствующей солевой формы соединения 1.

[0121] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается твердая форма (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанола ("соединения 1"), получаемая способом, включающим стадию контактирования соединения 1 с янтарной кислотой при условиях и в течение времени, эффективных для образования сукцинатной солевой формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, твердую форму соединения 1 получают способом, включающим стадию контактирования соединения 1 с фумаровой кислотой при условиях и в течение времени, эффективных для образования фумаратной солевой формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, твердую форму соединения 1 получают способом, включающим стадию контактирования соединения 1 с адипиновой кислотой при условиях и в течение времени, эффективных для образования адипатной солевой формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, твердую форму соединения 1 получают способом, включающим стадию контактирования соединения 1 с малеиновой кислотой при условиях и в течение времени, эффективных для образования малеатной солевой формы соединения 1.

[0122] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая кристаллическую солевую форму соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция включает кристаллическую солевую форму соединения 1 и аморфную солевую форму соединения 1, где аморфная солевая форма соединения 1 присутствует в количестве, выбранном из следующих диапазонов: от приблизительно 90 до приблизительно 99%, от приблизительно 80 до приблизительно 89%, от приблизительно 70 до приблизительно 79%, от приблизительно 60 до приблизительно 69%, от приблизительно 50 до приблизительно 59%, от приблизительно 40 до приблизительно 49%, от приблизительно 30 до приблизительно 39%, от приблизительно 20 до приблизительно 29%, от приблизительно 10 до приблизительно 19%, от приблизительно 1 до приблизительно 9% и от приблизительно 0 до приблизительно 0,99%. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая кристаллическую солевую форму соединения 1, практически не содержит аморфную форму соединения 1.

[0123] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая форму А фумарата соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму А фумарата соединения 1, практически не содержит другие кристаллические формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму А фумарата соединения 1, практически не содержит аморфную форму соединения 1.

[0124] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая форму В фумарата соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму В фумарата соединения 1, практически не содержит другие кристаллические формы соединения 1. В некоторых

вариантах осуществления, композиция, включающая форму В fumarата соединения 1, практически не содержит аморфную форму соединения 1.

[0125] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая форму С fumarата соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму С fumarата соединения 1, практически не содержит другие кристаллические формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму С fumarата соединения 1, практически не содержит аморфную форму соединения 1.

[0126] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая форму А адипата соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму А адипата соединения 1, практически не содержит другие кристаллические формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму А адипата соединения 1, практически не содержит аморфную форму соединения 1.

[0127] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая форму А сукцината соединения 1 (то есть, форму А соединения 2). В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму А сукцината соединения 1 (то есть, форму А соединения 2), практически не содержит другие кристаллические формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму А сукцината соединения 1 (то есть, форму А соединения 2), практически не содержит аморфную форму соединения 1.

[0128] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая форму А малеата соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму А малеата соединения 1, практически не содержит другие кристаллические формы соединения 1. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму А малеата соединения 1, практически не содержит аморфную форму соединения 1.

[0129] Описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть объединены с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом. В некоторых вариантах осуществления, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть предложены в контейнере с лекарственной формой с разовой дозой (например, в ампуле или пакетике, или в другой подобной фасовке). В некоторых вариантах осуществления, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть предложены в пероральной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления, пероральная лекарственная форма представляет собой капсулу.

[0130] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая кристаллическую сукцинатную соль (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона.

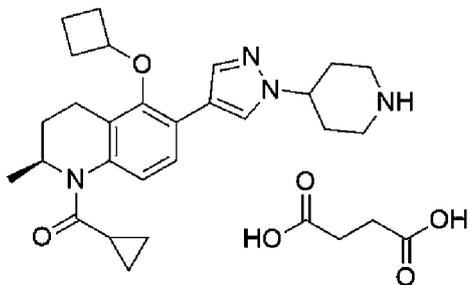
[0131] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая сукцинатную соль (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона.

[0132] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая кристаллическую форму (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанон сукцината.

[0133] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются способы ингибирования бромодоменов и экстратерминальных доменов (ВЕТ), включающие введение солевой формы соединения 1 субъекту. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения заболевания, нарушения или состояния, реагирующих на ингибирование бромодоменов и экстратерминальных доменов (ВЕТ), включающие введение солевой формы соединения 1 субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, нарушение или состояние выбирают из рака, воспаления, метаболических и неврологических нарушений и инфекционных заболеваний.

Твердые формы соединения 2

[0134] Описанная выше фармацевтически приемлемая соль соединения 1 представляет собой конкретную сукцинатную соль, называемую (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона сукцинатом ("соединением 2"):



Соединение 2

[0135] Соединение 2 может существовать в аморфной твердой форме или в кристаллической твердой форме или в виде смесей твердых форм. Кристаллические твердые формы соединения 2 могут существовать в одной или более уникальных твердых формах, которые могут дополнительно включать один или более эквивалентов воды или растворителя (то есть, гидраты или сольваты, соответственно). В связи с этим, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается кристаллическая твердая форма соединения 2.

[0136] Описанные в изобретении кристаллические формы соединения 2 имеют четко различимые характеристические пики на рентгенограмме (смотрите пример 9), которые не описаны в ранее зарегистрированных изобретениях, относящихся к соединению 1. Поэтому, в изобретении предлагаются новые кристаллические твердые формы соединения 2, их

фармацевтические композиции и способы получения этих кристаллических твердых форм соединения 2, и способы их применения.

[0137] Новые твердые формы соединения 2 могут быть получены способами, описанными в примере 8 и примере 9. Различные способы получения могут приводить в результате к различным твердым формам. Например, форма А соединения 2 может быть получена из раствора, содержащего соединение 1 и янтарную кислоту в ацетоне, как это описано в примере 3.

[0138] В некоторых вариантах осуществления, конкретные твердые формы соединения 2 превращаются из одной твердой формы в другую твердую форму. Например, воздействие на форму А соединения 2 конкретных условий приводит к образованию, по меньшей мере, одной формы из формы В, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы I, формы J, формы K, формы L, формы M, формы O и/или формы P соединения 2. Условия, применяемые для превращения формы А соединения 2 в любую форму из формы В, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы I, формы J, формы K, формы L, формы M, формы O и/или формы P соединения 2, включают такие условия, как добавление антирастворителя, медленное испарение, резкое охлаждение, суспендирование при комнатной температуре, суспендирование при 50°C, диффузия твердого вещества в пары растворителя, диффузия из раствора в пары растворителя, и измельчение.

[0139] Например, конкретные твердые формы соединения 2 могут быть получены путем образования суспензии (то есть, "суспендирования"), включающей форму А соединения 2 растворитель, и выдерживания суспензии в течение периода времени, достаточного для генерирования конкретных твердых форм соединения 2 (например, формы В, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы I, формы J, формы K, формы L, формы M, формы O и/или формы P). Например, примеры растворителей, применяемых для генерирования формы G, включают IPAc, МТВЕ, толуол, гептан, МІВК, EtOAc, ACN, ацетон, H₂O/ACN, AcOH/н-гептан, MeOH/толуол и CHCl₃/МТВЕ. В некоторых вариантах осуществления, суспензию выдерживают при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления, суспензию нагревают до температуры в диапазоне от приблизительно 40°C до приблизительно 80°C. В некоторых вариантах осуществления, суспензию нагревают до температуры приблизительно 50°C.

[0140] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается способ получения твердой формы G соединения 2, включающий суспендирование формы А соединения 2 в растворителе с получением суспензии и выдерживание суспензии в течение периода времени, достаточного для генерирования формы G соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, суспензию перемешивают. Примеры растворителей, применяемых для генерирования формы G, включают IPAc, МТВЕ, МІВК и CHCl₃/МТВЕ. В некоторых вариантах осуществления, суспензию выдерживают при комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления, суспензию нагревают до температуры в диапазоне от приблизительно 40°C до

приблизительно 80°C. В некоторых вариантах осуществления, суспензию нагревают до температуры приблизительно 50°C.

[0141] В некоторых вариантах осуществления, конкретные твердые формы соединения 2 могут быть получены путем добавления антирастворителя к раствору формы А соединения 2. Например, конкретные твердые формы соединения 2 (например, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма I, форма J, форма K, форма L, форма M, форма O и/или форма P) могут быть получены путем растворения формы А соединения 2 в растворителе с получением раствора, затем добавления количества антирастворителя, достаточного для осаждения и/или получения твердой формы соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, антирастворитель способен смешиваться с растворителем. В некоторых вариантах осуществления, соединение 2 частично или полностью нерастворимо в антирастворителе. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой MeOH, EtOH, AcOH, CHCl₃, DCM, H₂O, DMSO и/или DMAc. В некоторых вариантах осуществления, антирастворитель представляет собой IPAc, MTBE, толуол, EtOAc, н-гептан, MIBK, ACN и/или ацетон.

[0142] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается способ получения твердой формы G соединения 2, включающий приготовление раствора, содержащего форму А соединения 2 и растворитель, и добавление количества антирастворителя, достаточного для осаждения твердого вещества, где твердое вещество представляет собой твердую форму G соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, растворитель представляет собой DMAc. В некоторых вариантах осуществления, антирастворитель представляет собой MTBE. В некоторых вариантах осуществления, смесь формы А соединения 2, антирастворителя и растворителя выдерживают в течение ночи для осаждения твердой формы G соединения 2.

[0143] В некоторых вариантах осуществления, конкретные твердые формы соединения 2 могут быть получены медленным испарением формы А соединения 2. Например, конкретные твердые формы соединения 2 (например, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма I, форма J, форма K, форма L, форма M, форма O и/или форма P) могут быть получены путем растворения формы А в растворителе с образованием прозрачного раствора, затем испарения растворителя в условиях окружающей среды для инициирования осаждения. Подходящие примеры растворителей включают MeOH, EtOH, IPA, CHCl₃, DCM, H₂O, THF, MeOH/MTBE, EtOH/н-гептан, EtOH/MTBE, DCM/EtOAc и/или CHCl₃/IPAc, CHCl₃/н-гептан.

[0144] В некоторых вариантах осуществления, конкретные твердые формы соединения 2 могут быть получены путем резкого охлаждения формы А соединения 2. Например, конкретные твердые формы соединения 2 (например, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма I, форма J, форма K, форма L, форма M, форма O и/или форма P) могут быть получены путем суспендирования формы А в растворителе с получением суспензии. Суспензию затем нагревают до приблизительно 50°C и затем фильтруют через мембрану (например, нейлоновую мембрану с размером пор

приблизительно 0,45 мкм). Фильтрат затем охлаждают до приблизительно 5°C и выдерживают при условиях, подходящих для осаждения твердых веществ. Подходящие примеры растворителей включают MeOH, EtOH, IPA, CHCl₃, DCM, H₂O, THF, MeOH/MTBE, EtOH/н-гептан, EtOH/MTBE, DCM/EtOAc, CHCl₃/IPAc и/или CHCl₃/н-гептан.

[0145] В некоторых вариантах осуществления, конкретные твердые формы соединения 2 могут быть получены путем диффузии формы А соединения 2 в пары растворителя. Например, конкретные твердые формы соединения 2 (например, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма I, форма J, форма K, форма L, форма M, форма O и/или форма P) могут быть получены путем контактирования формы А соединения 2 с парами растворителя. Примеры паров растворителя включают пары H₂O, DCM, EtOH, MeOH, ACN, THF, CHCl₃, ацетона, DMF, EtOAc, 1,4-диоксана, IPA и/или DMSO.

[0146] В некоторых вариантах осуществления, конкретные твердые формы соединения 2 могут быть получены путем диффузии формы А соединения 2 из раствора в пары растворителя. Например, конкретные твердые формы соединения 2 (например, форма В, форма С, форма D, форма Е, форма F, форма G, форма I, форма J, форма K, форма L, форма M, форма O и/или форма P) могут быть получены путем растворения формы А соединения 2 в первом растворителе с получением раствора и контактирования раствора с парами второго растворителя. Подходящие примеры первого растворителя включают MeOH, EtOH, AcOH, CHCl₃, DCM, DMSO и DMAc. Подходящие примеры паров второго растворителя включают пары IPAc, MTBE, толуола, н-гептана, MIBK и EtOAc.

[0147] Используемый в изобретении термин "осадок" относится к образованию твердого вещества из раствора, содержащего это же вещество. Вещество, которое осаждается из раствора, может быть аморфным или кристаллическим. Осаждение может происходить при различных условиях, которые известны специалистам в данной области, включая обработку раствора растворенного вещества (например, растворенного вещества А в растворителе В) с помощью антирастворителя (то есть, растворителя, который способен смешиваться с растворителем В, но не способен существенно растворять растворимое вещество А). Неограничивающие примеры пар растворитель/антирастворитель включают диметилацетамид/метилтрет-бутиловый эфир.

[0148] Твердые формы соединения 2 могут быть идентифицированы различными аналитическими методами, такими как порошковый рентгеноструктурный анализ. Описанные в изобретении твердые формы соединения 2 включают форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е, форму F, форму G, форму I, форму K, форму L, форму M, форму O и/или форму P соединения 2, а также композиции, содержащие твердую форму соединения, 2 включающие одну или более форм из формы А, формы В, формы С, формы D, формы Е, формы F, формы G, формы I, формы K, формы L, формы M, формы O и/или формы P.

Форма А соединения 2

[0149] В настоящем изобретении предлагается новая форма А соединения 2 (то есть, форма А сукцината соединения 1). Описанная выше форма А соединения 2 (то есть, форма А сукцината соединения 1) может быть идентифицирована методом порошкового рентгеноструктурного анализа.

[0150] Новая форма А соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3. В некоторых вариантах осуществления, форма А соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 9,0, 5,0, 4,0, 3,6, 3,5, 2,5 и 2,4 (соответственно).

[0151] Новая форма А соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3. В некоторых вариантах осуществления, форма А соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 9,0, 5,0, 4,0, 3,6, 3,5, 2,5 и 2,4 (соответственно).

[0152] В некоторых вариантах осуществления, форма А соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5
8,3
9,8
10,8
12,5
12,6
13,8
14,4
14,6
16,7
17,1
17,9
18,4
18,7
19,0

29

19,6

20,0

20,5

20,9

21,3

21,8

22,2

22,5

23,1

23,4

24,2

24,8

25,3

25,6

26,5

26,8

27,3

28,1

28,5

29,1

29,7

30,7

32,3

32,9

33,8

34,9

36,1

37,3

[0153] В некоторых вариантах осуществления, форма А соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межatomное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7

9,8	9,0
10,8	8,2
12,5	7,1
12,6	7,0
13,8	6,4
14,4	6,1
14,6	6,1
16,7	5,3
17,1	5,2
17,9	5,0
18,4	4,8
18,7	4,7
19,0	4,7
19,6	4,5
20,0	4,4
20,5	4,3
20,9	4,2
21,3	4,2
21,8	4,1
22,2	4,0
22,5	4,0
23,1	3,8
23,4	3,8
24,2	3,7
24,8	3,6
25,3	3,5
25,6	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
27,3	3,3
28,1	3,2
28,5	3,1
29,1	3,1
29,7	3,0

30,7	2,9
32,3	2,8
32,9	2,7
33,8	2,7
34,9	2,6
36,1	2,5
37,3	2,4

Форма В соединения 2

[0154] Новая форма В соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,7, 5,9, 8,7, 11,0, 17,2 и 20,4. В некоторых вариантах осуществления, форма В соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,7, 5,9, 8,7, 11,0, 17,2 и 20,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 18,7, 15,1, 10,1, 8,1, 5,1 и 4,4 (соответственно).

[0155] Новая форма В соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,7, 5,9, 8,7, 11,0, 17,2 и 20,4. В некоторых вариантах осуществления, форма В соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,7, 5,9, 8,7, 11,0, 17,2 и 20,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 18,7, 15,1, 10,1, 8,1, 5,1 и 4,4 (соответственно).

[0156] В некоторых вариантах осуществления, форма В соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$):

4,7
5,9
8,7
9,7
10,3
11,0
11,7
13,8
14,5
16,2
17,2
17,7

32

18,5

18,8

19,1

20,4

20,6

21,2

21,6

22,6

23,8

24,3

24,9

25,2

26,1

26,9

27,7

28,5

30,0

32,7

33,6

35,1

[0157] В некоторых вариантах осуществления, форма В соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
4,7	18,7
5,9	15,1
8,7	10,1
9,7	9,1
10,3	8,6
11,0	8,1
11,7	7,5
13,8	6,4
14,5	6,1
16,2	5,5

17,2	5,1
17,7	5,0
18,5	4,8
18,8	4,7
19,1	4,6
20,4	4,4
20,6	4,3
21,2	4,2
21,6	4,1
22,6	3,9
23,8	3,7
24,3	3,7
24,9	3,6
25,2	3,5
26,1	3,4
26,9	3,3
27,7	3,2
28,5	3,1
30,0	3,0
32,7	2,7
33,6	2,7
35,1	2,6

Форма С соединения 2

[0158] Новая форма С соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 10,1, 10,9, 16,4, 17,7 и 34,3. В некоторых вариантах осуществления, форма С соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 10,1, 10,9, 16,4, 17,7 и 34,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,3, 10,9, 8,7, 8,1, 5,4, 5,0 и 2,6 (соответственно).

[0159] Новая форма С соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 10,1, 10,9, 16,4, 17,7 и 34,3. В некоторых вариантах осуществления, форма С соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при

углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 10,1, 10,9, 16,4, 17,7 и 34,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,3, 10,9, 8,7, 8,1, 5,4, 5,0 и 2,6 (соответственно).

[0160] В некоторых вариантах осуществления, форма С соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,4
8,1
9,9
10,1
10,9
12,4
14,2
14,8
16,4
17,1
17,7
18,6
19,3
19,9
20,7
21,2
21,8
22,6
23,2
24,2
24,6
25,2
26,0
27,3
29,3
30,0
34,3
37,5

[0161] В некоторых вариантах осуществления, форма С соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при

практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,3
8,1	10,9
9,9	8,9
10,1	8,7
10,9	8,1
12,4	7,1
14,2	6,2
14,8	6,0
16,4	5,4
17,1	5,2
17,7	5,0
18,6	4,8
19,3	4,6
19,9	4,5
20,7	4,3
21,2	4,2
21,8	4,1
22,6	3,9
23,2	3,8
24,2	3,7
24,6	3,6
25,2	3,5
26,0	3,4
27,3	3,3
29,3	3,0
30,0	3,0
34,3	2,6
37,5	2,4

Форма D соединения 2[0162] Новая форма D соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 14,7, 18,5, 21,8 и 38,6. В некоторых вариантах осуществления, форма D соединения 2 может быть

идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 14,7, 18,5, 21,8 и 38,6, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,2, 6,0, 4,8, 4,1 и 2,3 (соответственно).

[0163] Новая форма D соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 14,7, 18,5, 21,8 и 38,6. В некоторых вариантах осуществления, форма D соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 14,7, 18,5, 21,8 и 38,6, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,2, 6,0, 4,8, 4,1 и 2,3 (соответственно).

[0164] В некоторых вариантах осуществления, форма D соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,4
8,1
9,8
10,0
10,8
12,4
13,6
14,2
14,7
16,8
17,3
18,5
19,1
19,9
20,5
20,9
21,8
23,5
24,1
25,1
25,7
26,1
27,6

37

29,6

33,4

35,8

38,6

[0165] В некоторых вариантах осуществления, форма D соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межatomное расстояние
5,4	16,2
8,1	10,9
9,8	9,0
10,0	8,9
10,8	8,2
12,4	7,2
13,6	6,5
14,2	6,2
14,7	6,0
16,8	5,3
17,3	5,1
18,5	4,8
19,1	4,7
19,9	4,5
20,5	4,3
20,9	4,2
21,8	4,1
23,5	3,8
24,1	3,7
25,1	3,5
25,7	3,5
26,1	3,4
27,6	3,2
29,6	3,0
33,4	2,7
35,8	2,5

38,6	2,3
------	-----

Форма E соединения 2

[0166] Новая форма E соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 11,3, 13,0, 16,3 и 20,3. В некоторых вариантах осуществления, форма E соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 11,3, 13,0, 16,3 и 20,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 7,8, 6,8, 5,4 и 4,4 (соответственно).

[0167] Новая форма E соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 11,3, 13,0, 16,3 и 20,3. В некоторых вариантах осуществления, форма E соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 11,3, 13,0, 16,3 и 20,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 7,8, 6,8, 5,4 и 4,4 (соответственно).

[0168] В некоторых вариантах осуществления, форма E соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5
8,3
9,8
10,1
10,7
11,3
12,2
13,0
13,8
14,1
15,0
16,3
16,5
17,3
18,2
18,6
19,0
19,6

39

20,3

20,9

21,2

22,1

22,9

23,6

24,2

26,2

27,2

28,1

30,4

32,8

35,3

36,3

37,0

[0169] В некоторых вариантах осуществления, форма Е соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,1
10,1	8,8
10,7	8,3
11,3	7,8
12,2	7,2
13,0	6,8
13,8	6,4
14,1	6,3
15,0	5,9
16,3	5,4
16,5	5,4
17,3	5,1
18,2	4,9

18,6	4,8
19,0	4,7
19,6	4,5
20,3	4,4
20,9	4,3
21,2	4,2
22,1	4,0
22,9	3,9
23,6	3,8
24,2	3,7
26,2	3,4
27,2	3,3
28,1	3,2
30,4	2,9
32,8	2,7
35,3	2,5
36,3	2,5
37,0	2,4

Форма F соединения 2

[0170] Новая форма F соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 13,6, 14,2, 16,3, 21,8 и 26,7. В некоторых вариантах осуществления, форма F соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 13,6, 14,2, 16,3, 21,8 и 26,7, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 6,5, 6,2, 5,4, 4,1 и 3,3 (соответственно).

[0171] Новая форма F соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 13,6, 14,2, 16,3, 21,8 и 26,7. В некоторых вариантах осуществления, форма F соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 13,6, 14,2, 16,3, 21,8 и 26,7, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 6,5, 6,2, 5,4, 4,1 и 3,3 (соответственно).

[0172] В некоторых вариантах осуществления, форма F соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

41

8,2

9,7

9,9

10,7

12,3

13,6

14,2

14,6

16,3

16,8

18,6

18,9

19,1

19,5

20,3

20,8

21,0

21,8

22,9

23,5

23,8

24,1

26,1

26,7

27,4

29,4

[0173] В некоторых вариантах осуществления, форма F соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межatomное расстояние
5,5	16,1
8,2	10,8
9,7	9,1
9,9	8,9

10,7	8,3
12,3	7,2
13,6	6,5
14,2	6,2
14,6	6,0
16,3	5,4
16,8	5,3
18,6	4,8
18,9	4,7
19,1	4,6
19,5	4,6
20,3	4,4
20,8	4,3
21,0	4,2
21,8	4,1
22,9	3,9
23,5	3,8
23,8	3,7
24,1	3,7
26,1	3,4
26,7	3,3
27,4	3,3
29,4	3,0

Форма G соединения 2

[0174] Новая форма G соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8. В некоторых вариантах осуществления, Твердая форма G соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8. В некоторых вариантах осуществления, твердая форма G соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,1, 13,0, 9,7, 6,8, 5,8, 5,5, 4,5, 2,5 и 2,3 (соответственно).

[0175] Новая форма G соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8. В некоторых вариантах осуществления, твердая форма G соединение 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8. В некоторых вариантах осуществления, твердая форма G соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,1, 13,0, 9,7, 6,8, 5,8, 5,5, 4,5, 2,5 и 2,3 (соответственно).

[0176] Твердая форма G соединения 2 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

4,4
6,8
7,7
8,7
9,1
10,5
11,1
11,8
13,1
13,9
14,9
15,3
16,1
16,6
16,9
17,4
18,0
18,2
18,9
19,2
19,6
20,0
20,7

44

21,1

21,6

21,8

22,1

22,5

23,0

23,5

24,5

25,3

25,8

26,2

26,8

27,5

27,9

28,4

28,7

29,1

29,9

31,0

32,7

33,3

34,0

35,2

36,1

36,6

38,8

[0177] В некоторых вариантах осуществления, форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
4,4	20,1
6,8	13,0
7,7	11,4
8,7	10,1

9,1	9,7
10,5	8,4
11,1	7,9
11,8	7,5
13,1	6,8
13,9	6,4
14,9	5,9
15,3	5,8
16,1	5,5
16,6	5,3
16,9	5,2
17,4	5,1
18,0	4,9
18,2	4,9
18,9	4,7
19,2	4,6
19,6	4,5
20,0	4,4
20,7	4,3
21,1	4,2
21,6	4,1
21,8	4,1
22,1	4,0
22,5	4,0
23,0	3,9
23,5	3,8
24,5	3,6
25,3	3,5
25,8	3,5
26,2	3,4
26,8	3,3
27,5	3,2
27,9	3,2
28,4	3,1

28,7	3,1
29,1	3,1
29,9	3,0
31,0	2,9
32,7	2,7
33,3	2,7
34,0	2,6
35,2	2,6
36,1	2,5
36,6	2,5
38,8	2,3

Форма I соединения 2

[0178] Новая форма I соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 3,4, 5,9, 9,2, 10,3, 11,0 и 25,4. В некоторых вариантах осуществления, форма I соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 3,4, 5,9, 9,2, 10,3, 11,0 и 25,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 25,8, 15,0, 9,7, 8,6, 8,0 и 3,5 (соответственно).

[0179] Новая форма I соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 3,4, 5,9, 9,2, 10,3, 11,0 и 25,4. В некоторых вариантах осуществления, форма I соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 3,4, 5,9, 9,2, 10,3, 11,0 и 25,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 25,8, 15,0, 9,7, 8,6, 8,0 и 3,5 (соответственно).

[0180] В некоторых вариантах осуществления, форма I соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

3,4
5,9
6,7
8,0
8,8
9,2
9,5
9,8

47

10,1

10,3

10,8

11,0

12,5

12,9

13,2

13,9

14,5

15,7

16,8

17,4

18,3

18,9

19,8

20,7

21,4

23,6

25,4

27,0

28,3

29,1

29,9

[0181] В некоторых вариантах осуществления, форма I соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
3,4	25,8
5,9	15,0
6,7	13,1
8,0	11,1
8,8	10,0
9,2	9,7
9,5	9,4

9,8	9,0
10,1	8,8
10,3	8,6
10,8	8,2
11,0	8,0
12,5	7,1
12,9	6,9
13,2	6,7
13,9	6,4
14,5	6,1
15,7	5,6
16,8	5,3
17,4	5,1
18,3	4,8
18,9	4,7
19,8	4,5
20,7	4,3
21,4	4,2
23,6	3,8
25,4	3,5
27,0	3,3
28,3	3,2
29,1	3,1
29,9	3,0

Форма J соединения 2

[0182] Новая форма J соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \text{ тета} \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 12,4, 13,5, 15,6, 21,0 и 21,7. В некоторых вариантах осуществления, форма J соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \text{ тета} \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 12,4, 13,5, 15,6, 21,0 и 21,7, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,3, 10,9, 7,1, 6,5, 5,7, 4,2 и 4,1 (соответственно).

[0183] Новая форма J соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \text{ тета} \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 12,4, 13,5, 15,6, 21,0 и 21,7. В некоторых вариантах осуществления, форма J соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой

рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 12,4, 13,5, 15,6, 21,0 и 21,7, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,3, 10,9, 7,1, 6,5, 5,7, 4,2 и 4,1 (соответственно).

[0184] В некоторых вариантах осуществления, форма J соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,4
8,1
9,8
10,0
10,8
12,4
13,5
15,6
18,7
19,0
21,0
21,7
23,5
35,6
38,5

[0185] В некоторых вариантах осуществления, форма J соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,3
8,1	10,9
9,8	9,0
10,0	8,8
10,8	8,2
12,4	7,1
13,5	6,5
15,6	5,7
18,7	4,7
19,0	4,7

21,0	4,2
21,7	4,1
23,5	3,8
35,6	2,5
38,5	2,3

Форма К соединения 2

[0186] Новая форма К соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,7, 9,7, 22,2 и 24,4. В некоторых вариантах осуществления, форма К соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,7, 9,7, 22,2 и 24,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 15,9, 10,2, 9,1, 4,0 и 3,7 (соответственно).

[0187] Новая форма К соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,7, 9,7, 22,2 и 24,4. В некоторых вариантах осуществления, форма К соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,7, 9,7, 22,2 и 24,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 15,9, 10,2, 9,1, 4,0 и 3,7 (соответственно).

[0188] В некоторых вариантах осуществления, форма К соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,3

8,7

9,7

10,9

14,5

16,8

17,6

18,7

20,5

22,2

24,4

[0189] В некоторых вариантах осуществления, форма К соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при

практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	15,9
8,3	10,7
8,7	10,2
9,7	9,1
10,9	8,1
14,5	6,1
16,8	5,3
17,6	5,0
18,7	4,7
20,5	4,3
22,2	4,0
24,4	3,7

Форма L соединения 2

[0190] Новая форма L соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 9,8, 12,6, 17,8, 18,9, 21,0, 22,2 и 29,2. В некоторых вариантах осуществления, форма L соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 9,8, 12,6, 17,8, 18,9, 21,0, 22,2 и 29,2, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 9,0, 7,0, 5,0, 4,7, 4,2, 4,0 и 3,1 (соответственно).

[0191] Новая форма L соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 9,8, 12,6, 17,8, 18,9, 21,0, 22,2 и 29,2. В некоторых вариантах осуществления, форма L соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 9,8, 12,6, 17,8, 18,9, 21,0, 22,2 и 29,2, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 9,0, 7,0, 5,0, 4,7, 4,2, 4,0 и 3,1 (соответственно).

[0192] В некоторых вариантах осуществления, форма L соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,3

9,8

11,0

52

12,6

13,9

14,6

16,6

17,0

17,8

18,7

18,9

19,5

19,8

21,0

22,2

22,8

23,7

24,1

25,0

25,8

26,5

26,8

28,2

29,2

[0193] В некоторых вариантах осуществления, форма L соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,6
9,8	9,0
11,0	8,1
12,6	7,0
13,9	6,4
14,6	6,1
16,6	5,3
17,0	5,2

17,8	5,0
18,7	4,7
18,9	4,7
19,5	4,6
19,8	4,5
21,0	4,2
22,2	4,0
22,8	3,9
23,7	3,8
24,1	3,7
25,0	3,6
25,8	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
28,2	3,2
29,2	3,1

Форма М соединения 2

[0194] Новая форма М соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \text{ тета} \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 14,5, 19,4, 22,1, 24,9 и 37,7. В некоторых вариантах осуществления, форма М соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \text{ тета} \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 14,5, 19,4, 22,1, 24,9 и 37,7, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 6,1, 4,6, 4,0, 3,6 и 2,4 (соответственно).

[0195] Новая форма М соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \text{ тета} \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 14,5, 19,4, 22,1, 24,9 и 37,7. В некоторых вариантах осуществления, форма М соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \text{ тета} \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 14,5, 19,4, 22,1, 24,9 и 37,7, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 6,1, 4,6, 4,0, 3,6 и 2,4 (соответственно).

[0196] В некоторых вариантах осуществления, форма М соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \text{ тета} \pm 0,2$):

5,5

8,3

9,8

54

10,8

12,4

13,8

14,5

16,7

17,8

19,0

19,4

21,5

22,1

24,0

24,2

24,9

26,7

36,4

37,7

[0197] В некоторых вариантах осуществления, форма М соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,0
10,8	8,2
12,4	7,1
13,8	6,4
14,5	6,1
16,7	5,3
17,8	5,0
19,0	4,7
19,4	4,6
21,5	4,1
22,1	4,0
24,0	3,7

24,2	3,7
24,9	3,6
26,7	3,3
36,4	2,5
37,7	2,4

Форма О соединения 2

[0198] Новая форма О соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,4, 4,6, 6,8, 9,2, 10,1, 10,9, 12,0 и 20,2. В некоторых вариантах осуществления, форма О соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,4, 4,6, 6,8, 9,2, 10,1, 10,9, 12,0 и 20,2, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 25,7, 19,2, 13,0, 9,7, 8,7, 8,1, 7,4 и 4,4 (соответственно).

[0199] Новая форма О соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,4, 4,6, 6,8, 9,2, 10,1, 10,9, 12,0 и 20,2. В некоторых вариантах осуществления, форма О соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,4, 4,6, 6,8, 9,2, 10,1, 10,9, 12,0 и 20,2, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 25,7, 19,2, 13,0, 9,7, 8,7, 8,1, 7,4 и 4,4 (соответственно).

[0200] В некоторых вариантах осуществления, форма О соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$):

3,4
4,6
5,5
6,8
8,0
8,7
9,2
9,4
9,9
10,1
10,9
12,0
12,5
12,9

56

13,2

13,7

14,1

14,6

15,8

16,8

17,4

18,1

18,3

18,6

18,9

19,8

20,2

20,7

21,7

22,3

22,8

23,6

27,0

27,6

28,3

29,1

29,9

31,8

34,6

35,1

[0201] В некоторых вариантах осуществления, форма О соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межatomное расстояние
3,4	25,7
4,6	19,2
5,5	16,2
6,8	13,0

8,0	11,1
8,7	10,2
9,2	9,7
9,4	9,4
9,9	8,9
10,1	8,7
10,9	8,1
12,0	7,4
12,5	7,1
12,9	6,9
13,2	6,7
13,7	6,4
14,1	6,3
14,6	6,1
15,8	5,6
16,8	5,3
17,4	5,1
18,1	4,9
18,3	4,8
18,6	4,8
18,9	4,7
19,8	4,5
20,2	4,4
20,7	4,3
21,7	4,1
22,3	4,0
22,8	3,9
23,6	3,8
27,0	3,3
27,6	3,2
28,3	3,2
29,1	3,1
29,9	3,0
31,8	2,8

34,6	2,6
35,1	2,6

Форма Р соединения 2

[0202] Новая форма Р соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,3, 6,8, 12,3, 15,2 и 39,6. В некоторых вариантах осуществления, форма Р соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей один или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,3, 6,8, 12,3, 15,2 и 39,6, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,6, 13,0, 7,2, 5,8 и 2,3 (соответственно).

[0203] Новая форма Р соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,3, 6,8, 12,3, 15,2 и 39,6. В некоторых вариантах осуществления, форма Р соединения 2 может быть идентифицирована по порошковой рентгенограмме, имеющей три или более характеристических дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,3, 6,8, 12,3, 15,2 и 39,6, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,6, 13,0, 7,2, 5,8 и 2,3 (соответственно).

[0204] В некоторых вариантах осуществления, форма Р соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2\theta \pm 0,2$):

4,3
6,8
7,6
8,6
9,0
10,3
11,0
11,7
12,3
12,9
13,8
14,0
14,8
15,2
16,0
16,5
16,8

59

17,3

17,9

18,1

18,8

19,1

19,5

19,9

20,5

20,9

21,5

21,7

22,0

22,3

23,0

23,1

23,4

24,4

24,6

25,2

25,6

26,1

26,7

27,1

27,3

27,8

28,2

28,9

29,4

29,8

30,1

30,5

30,8

31,5

32,1

32,5

60

33,1

33,8

35,0

36,0

36,5

36,9

37,5

38,7

39,6

[0205] В некоторых вариантах осуществления, форма Р соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более пиков при практически таких же углах ($2 \theta \pm 0,2$) и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
4,3	20,6
6,8	13,0
7,6	11,7
8,6	10,3
9,0	9,8
10,3	8,5
11,0	8,0
11,7	7,5
12,3	7,2
12,9	6,8
13,8	6,4
14,0	6,3
14,8	6,0
15,2	5,8
16,0	5,5
16,5	5,4
16,8	5,3
17,3	5,1
17,9	5,0
18,1	4,9
18,8	4,7

19,1	4,6
19,5	4,6
19,9	4,5
20,5	4,3
20,9	4,2
21,5	4,1
21,7	4,1
22,0	4,0
22,3	4,0
23,0	3,9
23,1	3,8
23,4	3,8
24,4	3,7
24,6	3,6
25,2	3,5
25,6	3,5
26,1	3,4
26,7	3,3
27,1	3,3
27,3	3,3
27,8	3,2
28,2	3,2
28,9	3,1
29,4	3,0
29,8	3,0
30,1	3,0
30,5	2,9
30,8	2,9
31,5	2,8
32,1	2,8
32,5	2,7
33,1	2,7
33,8	2,6
35,0	2,6

36,0	2,5
36,5	2,5
36,9	2,4
37,5	2,4
38,7	2,3
39,6	2,3

[0206] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая аморфные и кристаллические твердые формы соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, композиция включает кристаллическое соединение 2 и аморфное соединение 2, где аморфное соединение 2 присутствует в количестве, выбранном из следующих диапазонов: от приблизительно 90 до приблизительно 99%, от приблизительно 80 до приблизительно 90%, от приблизительно 70 до приблизительно 80%, от приблизительно 60 до приблизительно 70%, от приблизительно 50 до приблизительно 60%, от приблизительно 40 до приблизительно 50%, от приблизительно 30 до приблизительно 40%, от приблизительно 20 до приблизительно 30%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 1 до приблизительно 10% и от приблизительно 0 до приблизительно 1%.

[0207] В некоторых вариантах осуществления, композиция включает кристаллическое соединение 2 и аморфное соединение 2, где кристаллическое соединение 2 присутствует в количестве, выбранном из следующих диапазонов: от приблизительно 90 до приблизительно 99%, от приблизительно 80 до приблизительно 90%, от приблизительно 70 до приблизительно 80%, от приблизительно 60 до приблизительно 70%, от приблизительно 50 до приблизительно 60%, от приблизительно 40 до приблизительно 50%, от приблизительно 30 до приблизительно 40%, от приблизительно 20 до приблизительно 30%, от приблизительно 10 до приблизительно 20%, от приблизительно 1 до приблизительно 10% и от приблизительно 0 до приблизительно 1%. В некоторых вариантах осуществления, композиция не содержит (то есть, 0%) аморфного соединения 2.

[0208] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая соединение 2, практически не содержащее примесей. Используемый в изобретении термин "практически не содержит примесей" означает, что композиция не содержит существенного количества постороннего вещества. Такое постороннее вещество может включать исходные материалы, остаточные растворители или любые другие примеси, которые могут возникать в результате получения и/или выделения соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, присутствует, по меньшей мере, 90% по массе соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, присутствует, по меньшей мере, 95% по массе соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, присутствует, по меньшей мере, 99% по массе соединения 2.

[0209] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая твердая форма соединения 2 является безводной. В некоторых вариантах осуществления, безводную

кристаллическую твердую форму соединения 2 выбирают из формы G и формы O. В некоторых вариантах осуществления, безводная кристаллическая твердая форма соединения 2 представляет собой форму G. В некоторых вариантах осуществления, безводная кристаллическая твердая форма соединения 2 представляет собой форма O.

[0210] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая твердая форма соединения 2 является несольватированной. В некоторых вариантах осуществления, несольватированную кристаллическую твердую форму соединения 2 выбирают из формы G и формы O. В некоторых вариантах осуществления, несольватированная кристаллическая твердая форма соединения 2 представляет собой форму G. В некоторых вариантах осуществления, несольватированная кристаллическая твердая форма соединения 2 представляет собой форму O.

[0211] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая твердая форма соединения 2 является сольватом. Используемый в изобретении термин "сольват" относится к твердой форме с стехиометрическим количеством растворителя, включенного в кристаллическую структуру. Например, сольватированная кристаллическая твердая форма может включать 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, и более эквивалентов растворителя, включенного в кристаллическую решетку.

[0212] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая твердая форма соединения 2 является сольватом с ацетоном. В некоторых вариантах осуществления, сольват с ацетоном кристаллической твердой формы соединения 2 является формой A.

[0213] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая твердая форма соединения 2 является сольватом с этилацетатом. В некоторых вариантах осуществления, сольват с этилацетатом кристаллической твердой формы соединения 2 является формой M.

[0214] В некоторых вариантах осуществления, кристаллическая твердая форма соединения 2 является гидратом. Используемый в изобретении термин "гидрат" относится к твердой форме с стехиометрическим количеством воды, включенной в кристаллическую структуру. Например, гидратированная кристаллическая твердая форма может включать 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, и более эквивалентов воды, включенной в кристаллическую решетку. В некоторых вариантах осуществления, гидратом кристаллической твердой формы соединения 2 является форма I.

[0215] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую твердую форму соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую твердую форму G соединения 2. Например, фармацевтическая композиция может включать и/или может быть получена из твердой формы соединения 2, обозначаемой как твердая форма G соединения 2, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющий один или более дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция включает твердую форму G соединения 2, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей

дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,1, 13,0, 9,7, 5,8 и 2,3 (соответственно). В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция включает твердую форму G соединения 2, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция включает твердую форму G соединения 2, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,1, 13,0, 9,7, 6,8, 5,8, 5,5, 4,5, 2,5 и 2,3 (соответственно). В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция включает твердую форму G соединения 2, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$):

4,4

6,8

7,7

8,7

9,1

10,5

11,1

11,8

13,1

13,9

14,9

15,3

16,1

16,6

16,9

17,4

18,0

18,2

18,9

19,2

19,6

20,0

20,7

21,1

65

21,6

21,8

22,1

22,5

23,0

23,5

24,5

25,3

25,8

26,2

26,8

27,5

27,9

28,4

28,7

29,1

29,9

31,0

32,7

33,3

34,0

35,2

36,1

36,6

38,8

[0216] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция включает твердую форму G соединения 2, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$), соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2θ	межатомное расстояние
4,4	20,1
6,8	13,0
7,7	11,4
8,7	10,1
9,1	9,7

10,5	8,4
11,1	7,9
11,8	7,5
13,1	6,8
13,9	6,4
14,9	5,9
15,3	5,8
16,1	5,5
16,6	5,3
16,9	5,2
17,4	5,1
18,0	4,9
18,2	4,9
18,9	4,7
19,2	4,6
19,6	4,5
20,0	4,4
20,7	4,3
21,1	4,2
21,6	4,1
21,8	4,1
22,1	4,0
22,5	4,0
23,0	3,9
23,5	3,8
24,5	3,6
25,3	3,5
25,8	3,5
26,2	3,4
26,8	3,3
27,5	3,2
27,9	3,2
28,4	3,1
28,7	3,1

29,1	3,1
29,9	3,0
31,0	2,9
32,7	2,7
33,3	2,7
34,0	2,6
35,2	2,6
36,1	2,5
36,6	2,5
38,8	2,3

[0217] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция включает твердую форму G соединения 2, которая характеризуется эндотермом на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющим минимум при приблизительно 120,1°C.

[0218] Описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть объединены с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательных веществом. В некоторых вариантах осуществления, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть предложены в контейнере с лекарственной формой с разовой дозой (например, в ампуле или пакетике, или в другой подобной фасовке). В некоторых вариантах осуществления, описанные в изобретении фармацевтические композиции могут быть предложены в пероральной лекарственной форме. В некоторых вариантах осуществления, пероральная лекарственная форма представляет собой капсулу. В некоторых вариантах осуществления, пероральная лекарственная форма представляет собой таблетку.

[0219] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются способы ингибирования бромодоменов и экстрагерминальных доменов (ВЕТ), включающие введение твердой формы соединения 2 субъекту. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения заболевания, нарушения или состояния, реагирующих на ингибирование бромодоменов и экстрагерминальных доменов (ВЕТ), включающие введение твердой формы соединения 2 субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, нарушение или состояние выбирают из рака, воспаления, метаболических и неврологических нарушений и инфекционных заболеваний.

[0220] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения рака, включающие введение твердой формы соединения 2 субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагаются способы лечения воспалительного заболевания, включающие введение твердой формы соединения 2 субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, лечение применяют после того, как проявились один или более

симптомов. В других вариантах осуществления, лечение применяют при отсутствии симптомов. Например, лечение применяют к предрасположенному к заболеванию индивидууму до начала проявления симптомов (например, с учетом симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов предрасположенности к заболеванию). В некоторых вариантах осуществления, лечение продолжают после того, как симптомы были устранены, например, для предотвращения, отсрочки или уменьшения тяжести их повторного проявления.

[0221] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается способ получения твердой формы G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 2"), включающий суспендирование, по меньшей мере, одной формы из формы А, формы В, формы I или формы О соединения 2 в растворителе с получением суспензии и выдерживание суспензии в течение периода времени при условиях, эффективных для генерирования твердой формы G соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, растворитель выбирают из изопропилацетата (IPAc), метилтретбутилового эфира (MTBE), метилизобутилкетона (MIBK), смеси метиленхлорид/метилтретбутиловый эфир (CHCl₃/MTBE). В некоторых вариантах осуществления, суспензию нагревают до максимальной температуры приблизительно 50°C после суспендирования в растворителе. В некоторых вариантах осуществления, способ дополнительно включает выделение твердой формы G соединения 2 из суспензии.

[0222] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается способ получения твердой формы G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 2"), включающий стадию контактирования метилтретбутилового эфира, по меньшей мере, с одной формой из формы А, формы В, формы I или формы О соединения 2 в изопропилацетате при условиях, эффективных для генерирования твердой формы G соединения 2.

[0223] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая метилтретбутиловый эфир, изопропилацетат и, по меньшей мере, одну форму из формы А, формы В, формы I или формы О сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона.

[0224] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем изобретении предлагается композиция, включающая твердую форму соединения 2, которая практически не содержит другие твердые формы соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму G соединения 2, практически не содержит другие твердые формы соединения 2 (например, форму А, форму В, форму С, форму D, форму Е, форму F, форму I, форму J, форму К, форму L, форму М, форму О и/или форму Р). В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму G соединения 2, практически не содержит форму А соединения 2, форму В соединения 2, форму I соединения 2 и форму

О соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, присутствует, по меньшей мере, 90% по массе формы G соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, присутствует, по меньшей мере, 95% по массе формы G соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, присутствует, по меньшей мере, 99% по массе формы G соединения 2. В некоторых вариантах осуществления, композиция, включающая форму G соединения 2, практически не содержит аморфное соединение 2.

Примеры вариантов осуществления

[0225] Приведенные ниже пронумерованные варианты осуществления, не являющиеся ограничениями для изобретения, представляют собой примеры конкретных аспектов настоящего изобретения.

Вариант осуществления 1. Фармацевтически приемлемая солевая форма (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанола ("соединение 1").

Вариант осуществления 2. Солевая форма (S)-(5-цикло-бутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанола ("соединения 1"), выбранная из группы, состоящей из соли соединения 1 с фумаровой кислотой, адипиновой кислотой или янтарной кислотой.

Вариант осуществления 3. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую соль соединения 1.

Вариант осуществления 4. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где соединение 1 представляет собой соль янтарной кислоты ("сукцинат соединения 1").

Вариант осуществления 5. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму сукцинатной соли соединения 1 которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3.

Вариант осуществления 6. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму сукцинатной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 9,0, 5,0, 4,0, 3,6, 3,5, 2,5 и 2,4 (соответственно).

Вариант осуществления 7. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А сукцинатной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,3

70

9,8

10,8

12,5

12,6

13,8

14,4

14,6

16,7

17,1

17,9

18,4

18,7

19,0

19,6

20,0

20,5

20,9

21,3

21,8

22,2

22,5

23,1

23,4

24,2

24,8

25,3

25,6

26,5

26,8

27,3

28,1

28,5

29,1

29,7

30,7

71

32,3

32,9

33,8

34,9

36,1

37,3

Вариант осуществления 8. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А сукцинатной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$), и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2θ	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,0
10,8	8,2
12,5	7,1
12,6	7,0
13,8	6,4
14,4	6,1
14,6	6,1
16,7	5,3
17,1	5,2
17,9	5,0
18,4	4,8
18,7	4,7
19,0	4,7
19,6	4,5
20,0	4,4
20,5	4,3
20,9	4,2
21,3	4,2
21,8	4,1
22,2	4,0
22,5	4,0

23,1	3,8
23,4	3,8
24,2	3,7
24,8	3,6
25,3	3,5
25,6	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
27,3	3,3
28,1	3,2
28,5	3,1
29,1	3,1
29,7	3,0
30,7	2,9
32,3	2,8
32,9	2,7
33,8	2,7
34,9	2,6
36,1	2,5
37,3	2,4

Вариант осуществления 9. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А сукцинатной соли соединения 1, которая характеризуется эндотермом на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющим минимум при приблизительно 80,6°C.

Вариант осуществления 10. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А сукцинатной соли соединения 1, которая характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей массы приблизительно 0,4% в диапазоне температур от приблизительно 33,7°C до приблизительно 70,0°C.

Вариант осуществления 11. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где соединение 1 представляет собой соль фумаровой кислоты ("фумарат соединения 1").

Вариант осуществления 12. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму

фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,0, 5,3, 7,9, 10,2, 13,3 и 21,2.

Вариант осуществления 13. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 4,0, 5,3, 7,9, 10,2, 13,3 и 21,2, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 22,1, 16,7, 11,1, 8,7, 6,7 и 4,2 (соответственно).

Вариант осуществления 14. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$):

4,0
5,3
6,6
7,9
10,2
13,3
14,8
17,2
18,6
21,2
24,1
26,5
28,4

Вариант осуществления 15. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$), и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
4,0	22,1
5,3	16,7
6,6	13,4
7,9	11,1
10,2	8,7
13,3	6,7

14,8	6,0
17,2	5,2
18,6	4,8
21,2	4,2
24,1	3,7
26,5	3,4
28,4	3,1

Вариант осуществления 16. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется эндотермом на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющим минимум при приблизительно 100,8°C.

Вариант осуществления 17. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей массы приблизительно 0,7% в диапазоне температур от приблизительно 34,4°C до приблизительно 80,0°C.

Вариант осуществления 18. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 13,5, 16,3, 21,1, 23,5, 26,0 и 26,5.

Вариант осуществления 19. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 13,5, 16,3, 21,1, 23,5, 26,0 и 26,5, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,4, 6,6, 5,4, 4,2, 3,8, 3,4 и 3,4 (соответственно).

Вариант осуществления 20. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму В фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,4

8,1

9,9

10,0

10,9

12,4

13,5

75

14,2

14,6

16,3

16,8

17,5

18,6

18,9

21,1

21,6

23,5

23,9

26,0

26,5

27,1

34,1

35,5

36,8

Вариант осуществления 21. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму В fumarатной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$), и соответствующим межатомным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,4
8,1	10,9
9,9	9,0
10,0	8,8
10,9	8,1
12,4	7,2
13,5	6,6
14,2	6,2
14,6	6,1
16,3	5,4
16,8	5,3
17,5	5,1

18,6	4,8
18,9	4,7
21,1	4,2
21,6	4,1
23,5	3,8
23,9	3,7
26,0	3,4
26,5	3,4
27,1	3,3
34,1	2,6
35,5	2,5
36,8	2,4

Вариант осуществления 22. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму В фуимаратной соли соединения 1, которая характеризуется эндотермом на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющим минимум при приблизительно 100,0°C.

Вариант осуществления 23. Кристаллическая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму В фуимаратной соли соединения 1, которая характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей массы приблизительно 1,1% в диапазоне температур от приблизительно 33,7°C до приблизительно 90,0°C.

Вариант осуществления 24. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму фуимаратной соли соединения 1 которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,2, 10,0, 18,1, 19,2 и 22,0.

Вариант осуществления 25. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму фуимаратной соли соединения 1 которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,2, 10,0, 18,1, 19,2 и 22,0, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,1, 10,7, 8,9, 4,9, 4,6 и 4,0 (соответственно).

Вариант осуществления 26. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму С фуимаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,2

77

10,0

13,7

14,6

18,1

19,2

22,0

24,1

25,3

27,4

Вариант осуществления 27. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму С фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$), и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,1
8,2	10,7
10,0	8,9
13,7	6,5
14,6	6,1
18,1	4,9
19,2	4,6
22,0	4,0
24,1	3,7
25,3	3,5
27,4	3,3

Вариант осуществления 28. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму С фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется эндотермами на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющими минимумы при приблизительно 40,2 °C и приблизительно 102,9°C.

Вариант осуществления 29. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму С фумаратной соли соединения 1, которая характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей массы приблизительно 3,4% в диапазоне температур от приблизительно 61,9°C до приблизительно 94,0°C.

Вариант осуществления 30. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где соединение 1 представляет собой соль адипиновой кислоты ("адипат соединения 1").

Вариант осуществления 31. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму адипатной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 7,9, 12,3, 15,7, 19,7 и 24,7.

Вариант осуществления 32. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму адипатной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2\theta \pm 0,2$) 7,9, 12,3, 15,7, 19,7 и 24,7, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 11,2, 7,2, 5,6, 4,5 и 3,6 (соответственно).

Вариант осуществления 33. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А адипатной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

4,0

7,9

11,6

12,3

13,1

14,1

15,3

15,7

16,6

18,8

19,7

21,2

22,2

23,4

24,1

24,7

26,3

28,3

30,8

Вариант осуществления 34. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А адипатной соли соединения 1, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей один или более дифракционных пиков при углах ($2 \theta \pm 0,2$), и соответствующим межatomным расстоянием (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
4,0	22,3
7,9	11,2
11,6	7,6
12,3	7,2
13,1	6,8
14,1	6,3
15,3	5,8
15,7	5,6
16,6	5,3
18,8	4,7
19,7	4,5
21,2	4,2
22,2	4,0
23,4	3,8
24,1	3,7
24,7	3,6
26,3	3,4
28,3	3,2
30,8	2,9

Вариант осуществления 35. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А адипатной соли соединения 1, которая характеризуется эндотермами на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющими пики при приблизительно $84,9^{\circ}\text{C}$ и приблизительно $99,9^{\circ}\text{C}$.

Вариант осуществления 36. Солевая форма по любому одному из предшествующих вариантов осуществления, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму А адипатной соли соединения 1, которая характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей массы приблизительно 0,5% в диапазоне температур от приблизительно $33,2^{\circ}\text{C}$ до приблизительно $68,0^{\circ}\text{C}$.

Вариант осуществления 37. Фармацевтическая композиция, включающая солевую форму по любому одному из предшествующих вариантов осуществления и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 38. Способ получения солевой формы (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 1"), включающий контактирование соединения 1 с кислотой, выбранной из группы, состоящей из фумаровой кислоты, адипиновой кислоты и янтарной кислоты, при условиях и в течение времени, эффективных для образования соответствующей солевой формы соединения 1.

Вариант осуществления 39. Твердая форма соединения 1, полученная способом, включающим стадию контактирования соединения 1 с янтарной кислотой при условиях и в течение времени, эффективных для образования формы сукцинатной соли соединения 1.

Вариант осуществления 40. Твердая форма по варианту осуществления 39, где твердая форма представляет собой кристаллическую форму соединения 1.

Вариант осуществления 41. Фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая кристаллическую сукцинатную соль соединения 1.

Вариант осуществления 42. Фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая сукцинатную соль (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 1").

Вариант осуществления 43. Фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая кристаллическую форму сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона.

Вариант осуществления 44. Твердая форма G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединение 2").

Вариант осуществления 45. Твердая форма по варианту осуществления 44, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8.

Вариант осуществления 46. Твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-45, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8.

Вариант осуществления 47. Твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-46, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,1, 13,0, 9,7, 6,8, 5,8, 5,5, 4,5, 2,5 и 2,3 (соответственно).

Вариант осуществления 48. Твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-47, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

4,4

6,8

7,7

8,7

9,1

10,5

11,1

11,8

13,1

13,9

14,9

15,3

16,1

16,6

16,9

17,4

18,0

18,2

18,9

19,2

19,6

20,0

20,7

21,1

21,6

21,8

22,1

22,5

23,0

23,5

24,5

25,3

82

25,8

26,2

26,8

27,5

27,9

28,4

28,7

29,1

29,9

31,0

32,7

33,3

34,0

35,2

36,1

36,6

38,8

Вариант осуществления 49. Твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-48, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) соответствующих межатомному расстоянию ($d \pm 0,2$):

2θ	межатомное расстояние
4,4	20,1
6,8	13,0
7,7	11,4
8,7	10,1
9,1	9,7
10,5	8,4
11,1	7,9
11,8	7,5
13,1	6,8
13,9	6,4
14,9	5,9
15,3	5,8
16,1	5,5

16,6	5,3
16,9	5,2
17,4	5,1
18,0	4,9
18,2	4,9
18,9	4,7
19,2	4,6
19,6	4,5
20,0	4,4
20,7	4,3
21,1	4,2
21,6	4,1
21,8	4,1
22,1	4,0
22,5	4,0
23,0	3,9
23,5	3,8
24,5	3,6
25,3	3,5
25,8	3,5
26,2	3,4
26,8	3,3
27,5	3,2
27,9	3,2
28,4	3,1
28,7	3,1
29,1	3,1
29,9	3,0
31,0	2,9
32,7	2,7
33,3	2,7
34,0	2,6
35,2	2,6
36,1	2,5

36,6	2,5
38,8	2,3

Вариант осуществления 50. Твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-49, где твердая форма G характеризуется эндотермом на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющим минимум при приблизительно 127°C.

Вариант осуществления 51. Твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-50, где твердая форма G характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей массы приблизительно 0,2% в диапазоне температур 21-150°C.

Вариант осуществления 52. Твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-51, где твердая форма G характеризуется кривой динамической сорбции паров (DVS) с приблизительно 0,76% воды по массе ниже 70% относительной влажности.

Вариант осуществления 53. Фармацевтическая композиция, включающая форму G сукцинатной соли соединения 1 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 54. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 44-53, где форма G сукцинатной соли соединения 1 представляет собой твердую форму G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанола ("соединения 2").

Вариант осуществления 55. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 44-54, где твердая форма G характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8.

Вариант осуществления 56. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 44-55, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,1, 13,0, 9,7, 5,8 и 2,3 (соответственно).

Вариант осуществления 57. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 44-56, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8.

Вариант осуществления 58. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 44-57, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,1, 13,0, 9,7, 6,8, 5,8, 5,5, 4,5, 2,5 и 2,3 (соответственно).

Вариант осуществления 59. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 44-58, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

4,4

6,8

7,7

8,7

9,1

10,5

11,1

11,8

13,1

13,9

14,9

15,3

16,1

16,6

16,9

17,4

18,0

18,2

18,9

19,2

19,6

20,0

20,7

21,1

21,6

21,8

22,1

22,5

23,0

23,5

24,5

25,3

86

25,8

26,2

26,8

27,5

27,9

28,4

28,7

29,1

29,9

31,0

32,7

33,3

34,0

35,2

36,1

36,6

38,8

Вариант осуществления 60. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 44-59, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2θ	межатомное расстояние
4,4	20,1
6,8	13,0
7,7	11,4
8,7	10,1
9,1	9,7
10,5	8,4
11,1	7,9
11,8	7,5
13,1	6,8
13,9	6,4
14,9	5,9
15,3	5,8
16,1	5,5

16,6	5,3
16,9	5,2
17,4	5,1
18,0	4,9
18,2	4,9
18,9	4,7
19,2	4,6
19,6	4,5
20,0	4,4
20,7	4,3
21,1	4,2
21,6	4,1
21,8	4,1
22,1	4,0
22,5	4,0
23,0	3,9
23,5	3,8
24,5	3,6
25,3	3,5
25,8	3,5
26,2	3,4
26,8	3,3
27,5	3,2
27,9	3,2
28,4	3,1
28,7	3,1
29,1	3,1
29,9	3,0
31,0	2,9
32,7	2,7
33,3	2,7
34,0	2,6
35,2	2,6
36,1	2,5

36,6	2,5
38,8	2,3

Вариант осуществления 61. Фармацевтическая композиция по любому одному из вариантов осуществления 44-60, где твердая форма G соединения 2 характеризуется эндотермом на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющим минимум при приблизительно 127 °С.

Вариант осуществления 62. Способ получения твердой формы G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 2"), включающий суспендирование, по меньшей мере, одной формы из формы А, формы В, формы I или формы О соединения 2 в растворителе с получением суспензии и выдерживание суспензии в течение периода времени при условиях, эффективных для генерирования твердой формы G соединения 2.

Вариант осуществления 63. Способ по любому одному из вариантов осуществления 44-62, где растворитель выбирают из изопропилацетата (IPAc), метилтретбутилового эфира (MTBE), метилизобутилкетона (MIBK), смеси метиленхлорид/метилтретбутиловый эфир (CHCl₃/MTBE).

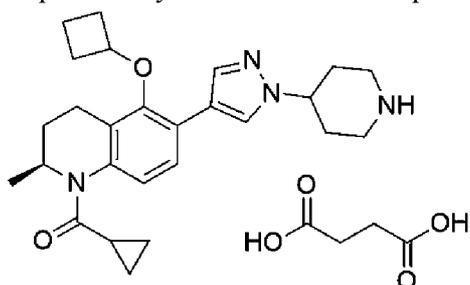
Вариант осуществления 64. Способ по любому одному из вариантов осуществления 44-63, где суспензию нагревают до максимальной температуры приблизительно 50°С после суспендирования в растворителе.

Вариант осуществления 65. Способ по любому одному из вариантов осуществления 44-64, дополнительно включающий выделение твердой формы G соединения 2 из суспензии.

Вариант осуществления 66. Способ получения твердой формы G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 2"), включающий фазу контактирования метилтретбутилового эфира, по меньшей мере, с одной формой из формы А, формы В, формы I или формы О соединения 2 в изопропилацетате при условиях, эффективных для генерирования твердой формы G соединения 2.

Вариант осуществления 67. Композиция, включающая метилтретбутиловый эфир, изопропилацетат и, по меньшей мере, одну форму из формы А, формы В, формы I или формы О сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона.

Вариант осуществления 68. Кристаллическая твердая форма соединения 2:



Соединение 2

Вариант осуществления 69. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-68, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму А ("твердую форму А"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3.

Вариант осуществления 70. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-69, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму А, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 9,8, 17,9, 22,2, 24,8, 25,6, 36,1 и 37,3, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 9,0, 5,0, 4,0, 3,6, 3,5, 2,5 и 2,4 (соответственно).

Вариант осуществления 71. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-70, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму А, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,3

9,8

10,8

12,5

12,6

13,8

14,4

14,6

16,7

17,1

17,9

18,4

18,7

19,0

19,6

20,0

20,5

20,9

21,3

21,8

90

22,2

22,5

23,1

23,4

24,2

24,8

25,3

25,6

26,5

26,8

27,3

28,1

28,5

29,1

29,7

30,7

32,3

32,9

33,8

34,9

36,1

37,3

Вариант осуществления 72. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-71, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму А, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$), соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,0
10,8	8,2
12,5	7,1
12,6	7,0
13,8	6,4

14,4	6,1
14,6	6,1
16,7	5,3
17,1	5,2
17,9	5,0
18,4	4,8
18,7	4,7
19,0	4,7
19,6	4,5
20,0	4,4
20,5	4,3
20,9	4,2
21,3	4,2
21,8	4,1
22,2	4,0
22,5	4,0
23,1	3,8
23,4	3,8
24,2	3,7
24,8	3,6
25,3	3,5
25,6	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
27,3	3,3
28,1	3,2
28,5	3,1
29,1	3,1
29,7	3,0
30,7	2,9
32,3	2,8
32,9	2,7
33,8	2,7
34,9	2,6

36,1	2,5
37,3	2,4

Вариант осуществления 73. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-72, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму В ("твердую форму В"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,7, 5,9, 8,7, 11,0, 17,2 и 20,4.

Вариант осуществления 74. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-73, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму В, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,7, 5,9, 8,7, 11,0, 17,2 и 20,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 18,7, 15,1, 10,1, 8,1, 5,1 и 4,4 (соответственно).

Вариант осуществления 75. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-74, где твердая форма представляет собой твердую форму В, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

4,7
5,9
8,7
9,7
10,3
11,0
11,7
13,8
14,5
16,2
17,2
17,7
18,5
18,8
19,1
20,4
20,6
21,2
21,6
22,6
23,8

93

24,3

24,9

25,2

26,1

26,9

27,7

28,5

30,0

32,7

33,6

35,1

Вариант осуществления 76. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-75, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму В, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межatomное расстояние
4,7	18,7
5,9	15,1
8,7	10,1
9,7	9,1
10,3	8,6
11,0	8,1
11,7	7,5
13,8	6,4
14,5	6,1
16,2	5,5
17,2	5,1
17,7	5,0
18,5	4,8
18,8	4,7
19,1	4,6
20,4	4,4
20,6	4,3
21,2	4,2

21,6	4,1
22,6	3,9
23,8	3,7
24,3	3,7
24,9	3,6
25,2	3,5
26,1	3,4
26,9	3,3
27,7	3,2
28,5	3,1
30,0	3,0
32,7	2,7
33,6	2,7
35,1	2,6

Вариант осуществления 77. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-76, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму С ("твердую форму С"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 10,1, 10,9, 16,4, 17,7 и 34,3.

Вариант осуществления 78. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-77, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму С, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 10,1, 10,9, 16,4, 17,7 и 34,3, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,3, 10,9, 8,7, 8,1, 5,4, 5,0 и 2,6 (соответственно).

Вариант осуществления 79. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-78, где твердая форма представляет собой твердую форму С, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,4
8,1
9,9
10,1
10,9
12,4
14,2
14,8

95

16,4

17,1

17,7

18,6

19,3

19,9

20,7

21,2

21,8

22,6

23,2

24,2

24,6

25,2

26,0

27,3

29,3

30,0

34,3

37,5

Вариант осуществления 80. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-79, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму С, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,3
8,1	10,9
9,9	8,9
10,1	8,7
10,9	8,1
12,4	7,1
14,2	6,2
14,8	6,0
16,4	5,4

17,1	5,2
17,7	5,0
18,6	4,8
19,3	4,6
19,9	4,5
20,7	4,3
21,2	4,2
21,8	4,1
22,6	3,9
23,2	3,8
24,2	3,7
24,6	3,6
25,2	3,5
26,0	3,4
27,3	3,3
29,3	3,0
30,0	3,0
34,3	2,6
37,5	2,4

Вариант осуществления 81. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-80, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму D ("твердую форму D"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 5,4, 14,7, 18,5, 21,8 и 38,6.

Вариант осуществления 82. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-81, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму D, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 5,4, 14,7, 18,5, 21,8 и 38,6, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,2, 6,0, 4,8, 4,1 и 2,3 (соответственно).

Вариант осуществления 83. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-82, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму D, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$):

5,4

8,1

9,8

10,0

97

10,8

12,4

13,6

14,2

14,7

16,8

17,3

18,5

19,1

19,9

20,5

20,9

21,8

23,5

24,1

25,1

25,7

26,1

27,6

29,6

33,4

35,8

38,6

Вариант осуществления 84. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-83, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму D, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межatomное расстояние
5,4	16,2
8,1	10,9
9,8	9,0
10,0	8,9
10,8	8,2
12,4	7,2

13,6	6,5
14,2	6,2
14,7	6,0
16,8	5,3
17,3	5,1
18,5	4,8
19,1	4,7
19,9	4,5
20,5	4,3
20,9	4,2
21,8	4,1
23,5	3,8
24,1	3,7
25,1	3,5
25,7	3,5
26,1	3,4
27,6	3,2
29,6	3,0
33,4	2,7
35,8	2,5
38,6	2,3

Вариант осуществления 85. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-84, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму E ("твердую форму E"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 11,3, 13,0, 16,3 и 20,3.

Вариант осуществления 86. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-85, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму E, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 11,3, 13,0, 16,3 и 20,3, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 7,8, 6,8, 5,4 и 4,4 (соответственно).

Вариант осуществления 87. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-86, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму E, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,3

99

9,8

10,1

10,7

11,3

12,2

13,0

13,8

14,1

15,0

16,3

16,5

17,3

18,2

18,6

19,0

19,6

20,3

20,9

21,2

22,1

22,9

23,6

24,2

26,2

27,2

28,1

30,4

32,8

35,3

36,3

37,0

Вариант осуществления 88. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-87, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму E, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей

дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$), соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,1
10,1	8,8
10,7	8,3
11,3	7,8
12,2	7,2
13,0	6,8
13,8	6,4
14,1	6,3
15,0	5,9
16,3	5,4
16,5	5,4
17,3	5,1
18,2	4,9
18,6	4,8
19,0	4,7
19,6	4,5
20,3	4,4
20,9	4,3
21,2	4,2
22,1	4,0
22,9	3,9
23,6	3,8
24,2	3,7
26,2	3,4
27,2	3,3
28,1	3,2
30,4	2,9
32,8	2,7
35,3	2,5

36,3	2,5
37,0	2,4

Вариант осуществления 89. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-88, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму F ("твердую форму F"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 13,6, 14,2, 16,3, 21,8 и 26,7.

Вариант осуществления 90. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-89, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму F, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 13,6, 14,2, 16,3, 21,8 и 26,7, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 6,5, 6,2, 5,4, 4,1 и 3,3 (соответственно).

Вариант осуществления 91. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-90, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму F, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,2

9,7

9,9

10,7

12,3

13,6

14,2

14,6

16,3

16,8

18,6

18,9

19,1

19,5

20,3

20,8

21,0

21,8

22,9

23,5

102

23,8

24,1

26,1

26,7

27,4

29,4

Вариант осуществления 92. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-91, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму F, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2θ	межatomное расстояние
5,5	16,1
8,2	10,8
9,7	9,1
9,9	8,9
10,7	8,3
12,3	7,2
13,6	6,5
14,2	6,2
14,6	6,0
16,3	5,4
16,8	5,3
18,6	4,8
18,9	4,7
19,1	4,6
19,5	4,6
20,3	4,4
20,8	4,3
21,0	4,2
21,8	4,1
22,9	3,9
23,5	3,8
23,8	3,7
24,1	3,7

26,1	3,4
26,7	3,3
27,4	3,3
29,4	3,0

Вариант осуществления 93. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-92, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму I ("твердую форму I"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 3,4, 5,9, 9,2, 10,3, 11,0 и 25,4.

Вариант осуществления 94. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-93, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму I, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 3,4, 5,9, 9,2, 10,3, 11,0 и 25,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 25,8, 15,0, 9,7, 8,6, 8,0 и 3,5 (соответственно).

Вариант осуществления 95. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-94, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму I, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

3,4

5,9

6,7

8,0

8,8

9,2

9,5

9,8

10,1

10,3

10,8

11,0

12,5

12,9

13,2

13,9

14,5

15,7

16,8

104

17,4

18,3

18,9

19,8

20,7

21,4

23,6

25,4

27,0

28,3

29,1

29,9

Вариант осуществления 96. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-95, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму I, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
3,4	25,8
5,9	15,0
6,7	13,1
8,0	11,1
8,8	10,0
9,2	9,7
9,5	9,4
9,8	9,0
10,1	8,8
10,3	8,6
10,8	8,2
11,0	8,0
12,5	7,1
12,9	6,9
13,2	6,7
13,9	6,4
14,5	6,1

15,7	5,6
16,8	5,3
17,4	5,1
18,3	4,8
18,9	4,7
19,8	4,5
20,7	4,3
21,4	4,2
23,6	3,8
25,4	3,5
27,0	3,3
28,3	3,2
29,1	3,1
29,9	3,0

Вариант осуществления 97. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-96, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму J ("твердую форму J"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 12,4, 13,5, 15,6, 21,0 и 21,7.

Вариант осуществления 98. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-97, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму J, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 8,1, 12,4, 13,5, 15,6, 21,0 и 21,7, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,3, 10,9, 7,1, 6,5, 5,7, 4,2 и 4,1 (соответственно).

Вариант осуществления 99. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-98, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму J, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,4
8,1
9,8
10,0
10,8
12,4
13,5
15,6

106

18,7

19,0

21,0

21,7

23,5

35,6

38,5

Вариант осуществления 100. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-99, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму J, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,3
8,1	10,9
9,8	9,0
10,0	8,8
10,8	8,2
12,4	7,1
13,5	6,5
15,6	5,7
18,7	4,7
19,0	4,7
21,0	4,2
21,7	4,1
23,5	3,8
35,6	2,5
38,5	2,3

Вариант осуществления 101. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-100, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму К ("твердую форму К"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,7, 9,7, 22,2 и 24,4.

Вариант осуществления 102. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-101, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму К, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей

дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,7, 9,7, 22,2 и 24,4, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 15,9, 10,2, 9,1, 4,0 и 3,7 (соответственно).

Вариант осуществления 103. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-102, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму К, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,3

8,7

9,7

10,9

14,5

16,8

17,6

18,7

20,5

22,2

24,4

Вариант осуществления 104. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-103, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму К, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	15,9
8,3	10,7
8,7	10,2
9,7	9,1
10,9	8,1
14,5	6,1
16,8	5,3
17,6	5,0
18,7	4,7
20,5	4,3
22,2	4,0
24,4	3,7

Вариант осуществления 105. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-104, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму L ("твердую форму L"), характеризующуюся порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,4, 9,8, 12,6, 17,8, 18,9, 21,0, 22,2 и 29,2.

Вариант осуществления 106. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-105, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму L, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 9,8, 12,6, 17,8, 18,9, 21,0, 22,2 и 29,2, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 9,0, 7,0, 5,0, 4,7, 4,2, 4,0 и 3,1 (соответственно).

Вариант осуществления 107. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-106, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму L, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,3

9,8

11,0

12,6

13,9

14,6

16,6

17,0

17,8

18,7

18,9

19,5

19,8

21,0

22,2

22,8

23,7

24,1

25,0

25,8

26,5

109

26,8

28,2

29,2

Вариант осуществления 108. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-107, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму L, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,6
9,8	9,0
11,0	8,1
12,6	7,0
13,9	6,4
14,6	6,1
16,6	5,3
17,0	5,2
17,8	5,0
18,7	4,7
18,9	4,7
19,5	4,6
19,8	4,5
21,0	4,2
22,2	4,0
22,8	3,9
23,7	3,8
24,1	3,7
25,0	3,6
25,8	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
28,2	3,2
29,2	3,1

Вариант осуществления 109. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-108, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму М ("твердую форму М"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 14,5, 19,4, 22,1, 24,9 и 37,7.

Вариант осуществления 110. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-109, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму М, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 5,5, 8,3, 14,5, 19,4, 22,1, 24,9 и 37,7, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 16,0, 10,7, 6,1, 4,6, 4,0, 3,6 и 2,4 (соответственно).

Вариант осуществления 111. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-110, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму М, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

5,5

8,3

9,8

10,8

12,4

13,8

14,5

16,7

17,8

19,0

19,4

21,5

22,1

24,0

24,2

24,9

26,7

36,4

37,7

Вариант осуществления 112. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-111, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму М, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей

дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$), соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,0
10,8	8,2
12,4	7,1
13,8	6,4
14,5	6,1
16,7	5,3
17,8	5,0
19,0	4,7
19,4	4,6
21,5	4,1
22,1	4,0
24,0	3,7
24,2	3,7
24,9	3,6
26,7	3,3
36,4	2,5
37,7	2,4

Вариант осуществления 113. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-112, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму О ("твердую форму О"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,4, 4,6, 6,8, 9,2, 10,1, 10,9, 12,0 и 20,2.

Вариант осуществления 114. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-113, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму О, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2 \theta \pm 0,2$) 3,4, 4,6, 6,8, 9,2, 10,1, 10,9, 12,0 и 20,2, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 25,7, 19,2, 13,0, 9,7, 8,7, 8,1, 7,4 и 4,4 (соответственно).

Вариант осуществления 115. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-114, где кристаллическая твердая форма представляет собой

твердую форму O, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

3,4

4,6

5,5

6,8

8,0

8,7

9,2

9,4

9,9

10,1

10,9

12,0

12,5

12,9

13,2

13,7

14,1

14,6

15,8

16,8

17,4

18,1

18,3

18,6

18,9

19,8

20,2

20,7

21,7

22,3

22,8

23,6

27,0

113

27,6

28,3

29,1

29,9

31,8

34,6

35,1

Вариант осуществления 116. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-115, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму О, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2θ	межatomное расстояние
3,4	25,7
4,6	19,2
5,5	16,2
6,8	13,0
8,0	11,1
8,7	10,2
9,2	9,7
9,4	9,4
9,9	8,9
10,1	8,7
10,9	8,1
12,0	7,4
12,5	7,1
12,9	6,9
13,2	6,7
13,7	6,4
14,1	6,3
14,6	6,1
15,8	5,6
16,8	5,3
17,4	5,1
18,1	4,9

18,3	4,8
18,6	4,8
18,9	4,7
19,8	4,5
20,2	4,4
20,7	4,3
21,7	4,1
22,3	4,0
22,8	3,9
23,6	3,8
27,0	3,3
27,6	3,2
28,3	3,2
29,1	3,1
29,9	3,0
31,8	2,8
34,6	2,6
35,1	2,6

Вариант осуществления 117. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-116, где кристаллическая твердая форма представляет собой форму Р ("твердую форму Р"), которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,3, 6,8, 12,3, 15,2 и 39,6.

Вариант осуществления 118. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-117, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму Р, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,3, 6,8, 12,3, 15,2 и 39,6, соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,6, 13,0, 7,2, 5,8 и 2,3 (соответственно).

Вариант осуществления 119. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-118, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму Р, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

4,3

6,8

7,6

8,6

9,0

115

10,3

11,0

11,7

12,3

12,9

13,8

14,0

14,8

15,2

16,0

16,5

16,8

17,3

17,9

18,1

18,8

19,1

19,5

19,9

20,5

20,9

21,5

21,7

22,0

22,3

23,0

23,1

23,4

24,4

24,6

25,2

25,6

26,1

26,7

27,1

116

27,3

27,8

28,2

28,9

29,4

29,8

30,1

30,5

30,8

31,5

32,1

32,5

33,1

33,8

35,0

36,0

36,5

36,9

37,5

38,7

39,6

Вариант осуществления 120. Кристаллическая твердая форма по любому одному из вариантов осуществления 44-119, где кристаллическая твердая форма представляет собой твердую форму Р, которая характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межатомное расстояние
4,3	20,6
6,8	13,0
7,6	11,7
8,6	10,3
9,0	9,8
10,3	8,5
11,0	8,0
11,7	7,5

12,3	7,2
12,9	6,8
13,8	6,4
14,0	6,3
14,8	6,0
15,2	5,8
16,0	5,5
16,5	5,4
16,8	5,3
17,3	5,1
17,9	5,0
18,1	4,9
18,8	4,7
19,1	4,6
19,5	4,6
19,9	4,5
20,5	4,3
20,9	4,2
21,5	4,1
21,7	4,1
22,0	4,0
22,3	4,0
23,0	3,9
23,1	3,8
23,4	3,8
24,4	3,7
24,6	3,6
25,2	3,5
25,6	3,5
26,1	3,4
26,7	3,3
27,1	3,3
27,3	3,3
27,8	3,2

28,2	3,2
28,9	3,1
29,4	3,0
29,8	3,0
30,1	3,0
30,5	2,9
30,8	2,9
31,5	2,8
32,1	2,8
32,5	2,7
33,1	2,7
33,8	2,6
35,0	2,6
36,0	2,5
36,5	2,5
36,9	2,4
37,5	2,4
38,7	2,3
39,6	2,3

Вариант осуществления 121. Кристаллическая твердая форма сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанола ("соединения 2").

Вариант осуществления 122. Кристаллическая твердая форма G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанола ("соединения 2").

Вариант осуществления 123. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую твердую форму сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанола ("соединения 2").

Вариант осуществления 124. Фармацевтическая композиция, включающая кристаллическую твердую форму G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанола ("соединения 2").

Вариант осуществления 125. Фармацевтическая композиция для перорального введения, включающая кристаллическую твердую форму G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)-метанола ("соединения 2").

ПРИМЕРЫ

[0226] Настоящее изобретение включает описания, представленные в примерах, которые не следует считать ограничениями объема любого пункта формулы изобретения. Приведенные далее неограничивающие примеры предлагаются только для дополнительной иллюстрации идей настоящего изобретения. После ознакомления с настоящим изобретением, для специалистов в данной области должно стать очевидным, что в приведенные в настоящем изобретении конкретные варианты осуществления могут быть внесены многие изменения и при этом будет достигнут похожий или аналогичный результат без отклонения от сущности и объема настоящего изобретения.

Сокращенные условные обозначения

АСN ацетонитрил

АсОН уксусная кислота

δ химический сдвиг

ДСМ дихлорметан

DMAc N, N-диметилацетамид

DMSO диметилсульфоксид

EtOAc этилацетат

^1H NMR протонный ядерный магнитный резонанс

IPA изопропиловый спирт

IPAc изопропилацетат

2-MeTHF 2-метилтетрагидрофуран

MEK метилэтилкетон

MIBK метилизобутилкетон

MTBE метилтретбутиловый эфир

THF тетрагидрофуран

Приборы и методы

[0227] Если не указано иное, то в описанных в изобретении иллюстративных примерах использовали следующие приборы и методы.

Рентгеновская порошковая дифрактометрия

[0228] Эксперименты по рентгеновской порошковой дифрактометрии высокого разрешения проводили на порошковом рентгеновском дифрактометре Panalytical X'Pert3 Powder с использованием держателя образца с нулевым фоном из кремния. Положение 2θ калибровали относительно стандарта порошка кремния Panalytical 640. Подробная информация по методу рентгеновской порошковой дифрактометрии приведена в таблице 1 ниже.

Таблица 1

	Параметры для режима отражения
Длина волны рентгеновского излучения	Сu, $K\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1,540598, $K\alpha_2$ (Å): 1,544426 Отношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50

Установка параметров рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	Автоматическая
Режим сканирования	Непрерывный
Диапазон сканирования ($^{\circ}2\theta$)	$3^{\circ} - 40^{\circ}$
Величина шага ($^{\circ}2\theta$)	0,0131
Скорость сканирования ($^{\circ}/\text{сек}$)	0,033

[0229] Пики регистрируются как углы дифракции при 2θ с межатомным расстоянием, измеряемым в ангстремах.

Термический анализ

[0230] Эксперименты по термогравиметрическому анализу (TGA) проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Q500 фирмы TA Instruments. Образцы нагревали со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ от приблизительно 20°C до приблизительно 250°C , используя осушенный азот для продувки системы. Подробная информация по этому методу приведена в таблице 2 ниже.

Таблица 2

Параметры	TGA
Тип тигля	Платиновый тигель без крышки
Температура	Комнатная температура - 250°C
Скорость изменения	$10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$
Газ для продувки	N_2

[0231] Эксперименты по дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) проводили на дифференциальном сканирующем калориметре TA Q2000 фирмы TA Instruments. Образцы нагревали со скоростью $10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ от приблизительно 20°C до приблизительно 250°C , используя осушенный азот для продувки системы. Подробная информация по этому методу приведена в таблице 3 ниже.

Таблица 3

Параметры	DSC
Тип тигля	Алюминиевый тигель без крышки
Температура	Комнатная температура - 250°C
Скорость изменения	$10^{\circ}\text{C}/\text{мин}$
Газ для продувки	N_2

Модулированная дифференциальная сканирующая калориметрия

[0232] Эксперименты по модулированной дифференциальной сканирующей калориметрии (mDSC) проводили на дифференциальном сканирующем калориметре TA Q2000 фирмы TA Instruments в соответствии со следующими условиями, представленными в таблице 4.

Таблица 4

Параметры	Установки/значения
Метод	Традиционный MDSC
Температурная амплитуда	1,0°C
Модулирование	60 сек
Скорость изменения	3,0°C/мин
Газ для продувки	N ₂ при расходе 50,00 мл/мин

Динамическая сорбция паров

[0233] Данные по динамической сорбции паров (DVS) получали с использованием прибора DVS Intrinsic фирмы Surface Measurement Systems (SMS). Относительную влажность при 25°C калибровали относительно точки распыления LiCl, Mg(NO₃)₂ и KCl. Типичные параметры для проведения DVS испытаний приведены в таблице 5 ниже.

Таблица 5

Параметры	Значения
Температура	25°C
Размер образца	~10-20 мг
Газ и его расход	N ₂ , 200 мл/мин
dm/dt	0,002%/мин
Минимальная продолжительность стабильности dm/dt	10 мин
Максимальное время равновесия	180 мин или 360 мин
Диапазон RH	20% RH - 95%RH-0%RH-95%RH; 90% RH-0% RH-90% RH
Размер шага изменения RH	10% (90%RH-0%RH-90%RH); 5% (95%RH-90%RH and 90%RH-95%RH)

Высокоэффективная жидкостная хроматография

[0234] Данные анализа методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) получали в соответствии с условиями, приведенными в таблицах 6 или 7 ниже.

Таблица 6

HPLC	Параметры
Прибор	Система для высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1100 с детектором на диодной матрице
Колонка	Waters Sunfire C18, 4,6×150 мм, 5 мкм

HPLC	Параметры
Подвижная фаза	А: 0,05% трифторуксусной кислоты (ТФА) в воде
	В: 0,05% ТФА в ацетонитриле
Градиент	Время (мин) В%
	0,0 5
	2,0 20
	15 40
	21 90
	25 90
	28 5
Расход	1,2 мл/мин
Длина волны	УФ при 275 нм, УФ при 254 нм
Объем вводимой пробы	10 мкл
Время анализа	30 мин
Время перерыва перед следующим анализом	0,0 мин
Температура колонки	35°C
Температура образца	Комнатная температура
Разбавитель	25% ацетонитрила в воде
Целевая аналитическая концентрация	0,25 мг/мл

Таблица 7

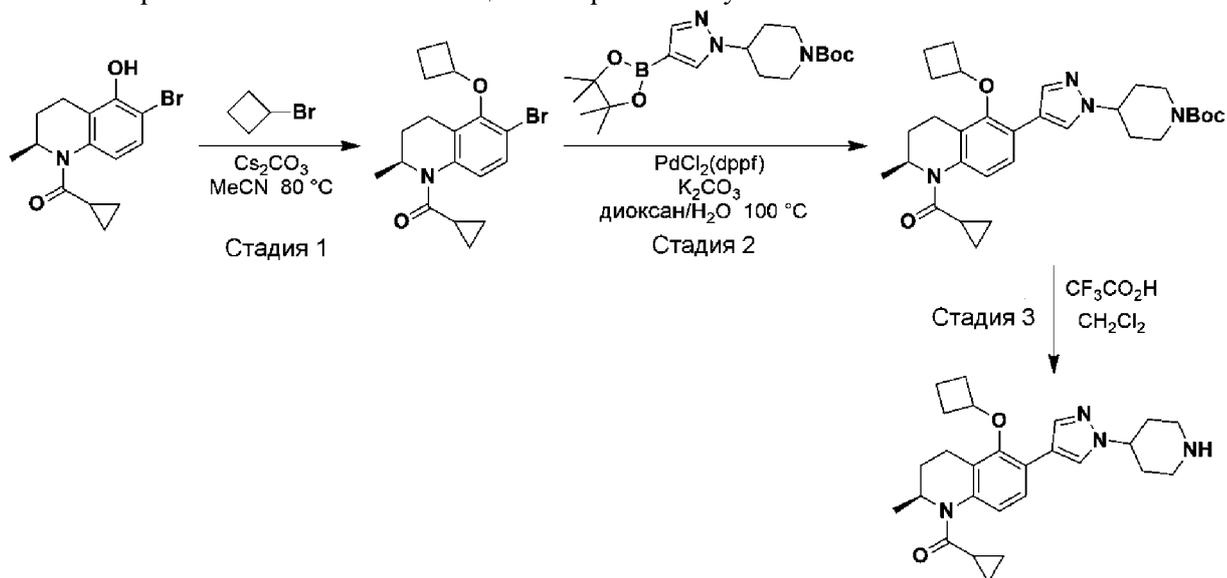
HPLC	Параметры
Прибор	Система для высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1100 с детектором на диодной матрице
Колонка	Kromasil, C ¹⁸ , 4,6x100 мм, 5мкм
Длина волны	275 нм
Объем вводимой пробы	10 мкл
Расход	1,0 мл/мин
Температура колонки	35°C
Температура образца	Комнатная температура
Подвижная фаза	А: 0,1% H ₃ PO ₄ в H ₂ O В: 0,1% H ₃ PO ₄ в ACN
Град	Время (мин) В%

	0	20
	10	30
	15	90
	18	90
	20	20
Время анализа	20 мин	

[0235] Стандартное исходное вещество растворяли в разбавителе в мерной колбе (например, 25 мг в 25 мл). Этот исходный раствор встряхивали и обрабатывали ультразвуком 10 сек для растворения и затем разбавляли 1:10, 1:4 и 1:2 либо в мерных колбах, либо в виалах для HPLC для получения калибровочной кривой. Эта калибровочная кривая имела как минимум 3 точки и минимальную корреляцию $r^2=0,999$. В соответствующих случаях, для точной репликации матрицы аналитического образца создавали холостую пробу, и идентифицировали пики, появляющиеся в холостой пробе, перед интегрированием и количественной оценкой с использованием программного обеспечения Chemstation.

Пример 1. Синтез (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-(циклопропил)метанона (соединения 1)

[0236] Синтез (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-(циклопропил)-метанона ("соединения 1") был ранее описан в патентном документе PCT Application Publication No. WO 2015/074064, полное содержание которого включено в настоящее изобретение путем ссылки на него.



Стадия 1. (2S)-6-бром-5-циклобутокси-1-циклопропан-карбонил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин

[0100] В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали (2S)-6-бром-1-циклопропанкарбонил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-5-ол (2,00 г, 6,45 ммоль), бромциклобутан (1,81 мл, 2,60 г, 19,3 ммоль), карбонат цезия (6,3 г, 19,34 ммоль) и

ацетонитрил (100 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 6 часов при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование с помощью 0-10% этилацетат-петролейный эфир) с получением (2S)-6-бром-5-циклобутокси-1-циклопропанкарбонил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (2,00 г, 85%) в виде бесцветного масла. MS (ES, m/z): 364,366 [M+H]⁺.

Стадия 2. (S)-третбутил 4-(4-(5-циклобутокси-1-(циклопропанкарбонил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

[0101] Круглодонную колбу объемом 250 мл продували азотом и поддерживали в ней инертную атмосферу азота и загружали в нее (2S)-6-бром-5-циклобутокси-1-циклопропанкарбонил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин (2,0 г, 5,5 ммоль), третбутил 4-[4-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил]пиперидин-1-карбоксилат (2,5 г, 6,63 ммоль), аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлоропалладия(II) и дихлорметана (0,45 г, 0,55 ммоль), карбонат калия (2,3 г, 16,64 ммоль), 1,4-диоксан (50 мл) и воду (5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиентное элюирование с помощью 0-30% этилацетат-петролейный эфир) с получением (S)-третбутил 4-(4-(5-циклобутокси-1-(циклопропанкарбонил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,2 г, 75%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS (ES, m/z): 535 [M+H]⁺.

Стадия 3. (2S)-5-циклобутокси-1-циклопропанкарбонил-2-метил-6-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил]-1,2,3,4-тетрагидрохинолин

[0102] Трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,49 ммоль) добавляли к охлажденному до 0°C раствору (S)-третбутил 4-(4-(5-циклобутокси-1-(циклопропанкарбонил)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,032 г, 0,060 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл). Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток распределяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли, и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона (соединения 1) (0,022 г, 85%) в виде желтовато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm: 0,57-0,71 (м, 1 H), 0,78-0,91 (м, 1 H), 0,92-1,04 (м, 1 H), 1,13 (д, J=6,45 Гц, 3 H), 1,19-1,45 (м, 3 H), 1,53-1,71 (м, 2 H), 1,79-2,42 (м, 11 H), 2,74-2,92 (м, 2 H), 2,94-3,09 (м, 1 H), 3,30 (уш.д, J=12,61 Гц, 2 H), 4,04-4,21 (м, 1 H), 4,28 (ддт, J=11,43, 7,62, 3,96, 3,96 Гц, 1 H), 4,66-4,84 (м, 1 H), 7,12 (д, J=8,21 Гц, 1 H), 7,28 (д, J=8,21 Гц, 1 H), 7,81 (с, 1 H), 7,88 (с, 1 H). MS (ESI, положительные ионы) m/z 435 [M+H]⁺.

Пример 2. Скрининг солей соединения 1

[0237] Для обнаружения солей соединения 1, проводили скрининг солей/сокристаллов при 127 различных условиях с 25 со-образователями солей/сокристаллов и пятью системами растворителей. Для каждого условия, приблизительно 20 мг соединения 1 диспергировали в выбранном растворителе в стеклянной колбе и затем добавляли со-образователь соли/сокристалла. После обработки ультразвуком и перемешивания при комнатной температуре (RT), полученные твердые вещества выделяли и анализировали методом порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD). Результаты представлены в таблице 8 ниже.

Таблица 8

Кислоты, мольное отношение (соединение 1:кислота)	ACN	Ацетон	EtOAc	MeOH/H ₂ O (19:1, по объему)	1,4-диоксан
Хлористо- водородная кислота, (1:1)	E	E	E	E	E
Хлористо- водородная кислота, (1:2)	N/A	E	E	E	E
Серная кислота, (1:0,5)	N/A	N/A	N/A	Аморфная ⁺	E
Серная кислота, (1:1)	N/A	N/A	N/A	E	N/A
Фосфорная кислота, (1:1)	Аморфная*	E	Аморфная *	Аморфная ⁺	N/A
Малеиновая кислота, (1:1)	E	E	Малеатная форма A	E	E
Никотиновая кислота, (1:1)	E	E	E	E	E
Лимонная кислота, (1:1)	N/A	N/A	N/A	E	E
Гликолевая кислота/ гидрокси- уксусная	N/A	E	N/A	E	E

кислота, (1:1)					
Фумаровая кислота, (1:1)	Фумаратная форма А	Фумаратная форма В	Фумаратная форма С	Е	Аморфная
Л-винная кислота, (1:1)	N/A	N/A	N/A	Е	N/A
(R)-(-)-Миндальная кислота, (1:1)	Е	Е	Е	Е	Е
Гиппуровая кислота, (1:1)	N/A	Е	Е	Е	Е
Янтарная кислота, (1:1)	N/A	Сукцинатная форма А*	N/A	Е	Е
Глутаровая кислота, (1:1)	N/A	N/A	N/A	Е	Е
Адипиновая кислота, (1:1)	N/A	N/A	N/A	Е	Адипатная форма А*
Уксусная кислота, (1:1)	Е	Е	Е	Е	Е
2,5-дигидроксибензойная кислота, (1:1)	Е	Е	N/A	Е	Е
Метансульфоновая кислота, (1:1)	Е	Е	Е	Е	Е
Малоновая кислота, (1:1)	Е	Е	N/A	Е	Е
Бензолсульфоновая кислота, (1:1)	Е	Е	Е	Е	Е
Никотинамид, (1:1)	Никотинамид *	Никотинамид ⁺	Никотинамид *	Е	Е
1,2-этанди-	N/A	N/A	N/A	Е	N/A

сульфоновой кислоты дигидрат, (1:1)					
Слизевая кислота, (1:1)	Слизевая кислота+новые пики	Слизевая кислота+новые пики	Слизевая кислота	Слизевая кислота+новые пики	Слизевая кислота+новые пики
L-глутамид, (1:1)	L-глутамид	L-глутамид	L-глутамид	L-глутамид	L-глутамид
NaOH, (1:1)	E (MeOH/H ₂ O, 3/1 по объему в качестве растворителя)				
KOH, (1:1)	E (MeOH/H ₂ O, 3/ по объему в качестве растворителя)				

N/A: Гель или масло, полученные после перемешивания

E: Гель или масло, полученные после испарения при комнатной температуре

*: Твердое вещество, полученное из суспензии при 4°C

†: Твердое вещество, полученное путем испарения

[0238] Суммарно были идентифицированы шесть кристаллических солей/сокристаллов: форма А фумарата соединения 1, форма В фумарата соединения 1, форма С фумарата соединения 1, форма А сукцината соединения 1, адипат соединения 1, форма А и форма А малеата соединения 1.

Пример 3. Характеризация солевых форм соединения 1

Форма А фумарата соединения 1

[0239] Форму А фумарата соединения 1 ("фумаратную форму А") получали из суспензии фумаровой кислоты и соединения 1 (молярное отношение 1:1) в ACN. Твердое вещество выделяли и характеризировали методами XRPD, TGA и DSC. Как видно на порошковой рентгенограмме на фигуре 1, фумаратная форма А является кристаллическим веществом и имеет порошковую рентгенограмму, отличающуюся от порошковой рентгенограммы фумаровой кислоты. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы А фумарата соединения 1 изображена на фигуре 1, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
4,0	22,1
5,3	16,7
6,6	13,4
7,9	11,1
10,2	8,7
13,3	6,7
14,8	6,0
17,2	5,2

18,6	4,8
21,2	4,2
24,1	3,7
26,5	3,4
28,4	3,1

[0240] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 2, образец характеризовался 0,7% потерей массы до 80°C, затем непрерывной потерей массы и эндотермическим пиком при 107,2°C (пиком температуры).

Форма В fumarata соединения 1

[0241] Форму В fumarata соединения 1 ("фумаратную форму В") обнаруживали в случае суспензии fumarовой кислоты и соединения 1 (мольное отношение 1:1) в ацетоне. Твердое вещество выделяли и характеризировали методами XRPD, TGA и DSC. Как видно на порошковой рентгенограмме на фигуре 3, фумаратная форма В является кристаллическим веществом и имеет порошковую рентгенограмму, отличающуюся от порошковой рентгенограммы fumarовой кислоты. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы В fumarata соединения 1 изображена на фигуре 3, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,4
8,1	10,9
9,9	9,0
10,0	8,8
10,9	8,1
12,4	7,2
13,5	6,6
14,2	6,2
14,6	6,1
16,3	5,4
16,8	5,3
17,5	5,1
18,6	4,8
18,9	4,7
21,1	4,2
21,6	4,1
23,5	3,8
23,9	3,7

26,0	3,4
26,5	3,4
27,1	3,3
34,1	2,6
35,5	2,5
36,8	2,4

[0242] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 4, фумаратная форма В характеризовалась 1,2% потерей массы до 90°C, затем непрерывной потерей массы и эндотермическим пиком при 104,1°C (пиковая температура).

Форма С фумарата соединения 1

[0243] Форму С фумарата соединения 1 ("фумаратную форму С") обнаруживали в случае суспензии фумаровой кислоты и соединения 1 (мольное отношение 1:1) в EtOAc. Твердое вещество выделяли и характеризовали методами XRPD, TGA и DSC. Как видно на порошковой рентгенограмме на фигуре 5, фумаратная форма С является кристаллическим веществом и имеет порошковую рентгенограмму, отличающуюся от порошковой рентгенограммы фумаровой кислоты. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы С фумарата соединения 1 изображена на фигуре 5 и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,1
8,2	10,7
10,0	8,9
13,7	6,5
14,6	6,1
18,1	4,9
19,2	4,6
22,0	4,0
24,1	3,7
25,3	3,5
27,4	3,3

[0244] Как видно на кривой TGA на фигуре 6, фумаратная форма С характеризовалась ступенчатой потерей массы 3,4% до 94°C и 2,0% в диапазоне от 94°C до 150°C, затем непрерывной потерей массы. Обнаруживались два эндотермических пика при 65,9°C и 108,8°C (пиковая температура) на кривой DSC, представленной на фигуре 6.

Форма А адипата соединения 1

[0245] Форму А адипата соединения 1 ("адипатную форму А") обнаруживали в случае суспензии адипиновой кислоты и соединения 1 (мольное отношение 1:1) в 1,4-

диоксане. Твердое вещество выделяли и характеризировали методами XRPD, TGA и DSC. Как видно на порошковой рентгенограмме на фигуре 7, адипатная форма А является кристаллическим веществом и имеет порошковую рентгенограмму, отличающуюся от порошковой рентгенограммы адипиновой кислоты. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы А адипата соединения 1 изображена на фигуре 7, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
4,0	22,3
7,9	11,2
11,6	7,6
12,3	7,2
13,1	6,8
14,1	6,3
15,3	5,8
15,7	5,6
16,6	5,3
18,8	4,7
19,7	4,5
21,2	4,2
22,2	4,0
23,4	3,8
24,1	3,7
24,7	3,6
26,3	3,4
28,3	3,2
30,8	2,9

[0246] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 8, адипатная форма А характеризовалась 0,5% потерей массы до 68°C, затем постоянной потерей массы и двумя эндотермическими пиками при 84,6°C и 99,9°C (пиковая температура).

Форма А сукцината соединения 1 (то есть, форма А соединения 2)

[0247] Форму А сукцината соединения 1 (то есть, форму А соединения 2, "сукцинатную форму А") обнаруживали в случае суспензии янтарной кислоты и соединения 1 (мольное отношение 1:1) в ацетоне. Твердое вещество выделяли при 4°C и характеризировали методами XRPD, TGA и DSC. Как видно на порошковой рентгенограмме на фигуре 9, сукцинатная форма А является кристаллическим веществом и имеет порошковую рентгенограмму, отличающуюся от порошковой рентгенограммы

янтарной кислоты. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы А сукцината соединения 1, то есть, форма А соединения 2, изображена на фигуре 9 и фигуре 10, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,0
10,8	8,2
12,5	7,1
12,6	7,0
13,8	6,4
14,4	6,1
14,6	6,1
16,7	5,3
17,1	5,2
17,9	5,0
18,4	4,8
18,7	4,7
19,0	4,7
19,6	4,5
20,0	4,4
20,5	4,3
20,9	4,2
21,3	4,2
21,8	4,1
22,2	4,0
22,5	4,0
23,1	3,8
23,4	3,8
24,2	3,7
24,8	3,6
25,3	3,5
25,6	3,5
26,5	3,4

26,8	3,3
27,3	3,3
28,1	3,2
28,5	3,1
29,1	3,1
29,7	3,0
30,7	2,9
32,3	2,8
32,9	2,7
33,8	2,7
34,9	2,6
36,1	2,5
37,3	2,4

[0248] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 11, сукцинатная форма А характеризовалась 0,4% потерей массы до 70°C, затем непрерывной потерей массы и эндотермическим пиком при 87,6 °С (пиковая температура).

[0249] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 12, сукцинатная форма А характеризовалась потерей массы 5,1% вплоть до 100°C и одним эндотермом при 84,0°C (температура начала разложения) перед разложением.

[0250] Химическую стабильность сукцинатной формой А определяли методом HPLC-UV при 275 нм и 254 нм.

[0251] Как видно в таблице 9, сукцинатная форма А не проявляла существенного химического разложения при воздействии температур ниже 40°C после 42 дней и не проявляла существенного химического разложения после 42 дней при воздействии условий 25°C/60% RH.

Таблица 9

№ экспе римен та	Сукцинатн ая форма	Услови е	Требовани е, % (275 нм)	Чистота, % (275 нм)	Чистота, % (254 нм)																
					Время удерживания (мин)																
					4,5	5,3	6,9	7,5	8,0	9,3	11,1	11,5	12,2	12,3	12,6	14,2	14,5	15,8	17,4	19,2	20,1
					Относительное время удерживания																
					0,36	0,42	0,55	0,59	0,64	0,74	0,89	0,91	0,97	0,98	1,00	1,13	1,15	1,26	1,38	1,52	1,59
1	A	Началь ные	95,2%	98,73%	0,30	0,78	1,03				0,47	96,9 8	0,30	0,04			0,10				
2	A	25°C/60 %RH	99,8%	98,78%	0,26	0,79	0,84				0,47	97,3 5	0,30								
3	A	25°C/60 %RH	98,3%	98,64%	0,08	0,08	0,79	0,86				0,47	97,2 4	0,30	0,05	0,13					
4	G	Началь ные	102%	98,84%	0,20	0,62	0,93				0,45	97,4 7	0,21	0,07		0,05					
5	G	RT	106%	98,85%	0,20	0,63	0,86				0,45	97,5 8	0,21		0,07						
6	G	RT	103%	98,88%	0,18	0,62	0,85				0,46	97,6 0	0,21		0,08						
7	G	RT	106%	98,82%	0,04	0,18	0,63	0,90				0,45	97,5 1	0,21		0,08					
8	G	RT	107%	98,86%	0,04	0,15	0,63	0,90				0,45	97,5 5	0,21		0,07					

9	G	25°C/60 %RH	104%	98,84%	0,19 0,63 0,87			0,45	97,5 2	0,21	0,07 0,07
10	G	25°C/60 %RH	106%	98,84%	0,18 0,62 0,84			0,46	97,5 7	0,21	0,08 0,04
11	G	25°C/60 %RH	107%	98,84%	0,05 0,14 0,63 0,88			0,45	97,5 6	0,21	0,09
12	G	25°C/60 %RH	103%	98,86%	0,04 0,12 0,62 0,89			0,44	97,5 9	0,21	0,08
13	G	40°C/75 %RH	106%	98,51%	0,12 0,62 0,88	0,06		0,45	97,3 7	0,21	0,25 0,05
14	G	40°C/75 %RH	106%	98,33%	0,12 0,61 0,87 0,05	0,06		0,45	97,2 1	0,21	0,42
15	G	40°C/75 %RH	96,3%	97,37%	0,12 0,63 0,83 0,05 0,08	0,08		0,44	96,3 1	0,21	1,08 0,16
16	G	40°C/75 %RH	101%	96,72%	0,13 0,62 0,84 0,05 0,07	0,06		0,45	95,8 1	0,20	1,77
17	G	50°C	100%	98,69%	0,19 0,62 0,83			0,45	97,1 7	0,21	0,14 0,39
18	G	50°C	101%	97,37%	0,05 0,14 0,61 0,79			0,48	96,2 5	0,21	1,47
19	G	50°C	104%	97,79%	0,05 0,15 0,61 0,78	0,06		0,49	96,2 4	0,21	0,90 0,52

20	G	50°C*	98,1%	94,24%	0,07	0,64	0,54	0,55		0,14	0,10	0,44	93,4 1	0,06	0,18	0,05	4,40
21	G	После DVS	73,5%	98,91%		0,20	0,62	0,97					0,45	97,4 7	0,21		0,07

Форма А малеата соединения 1

[0252] Форму А малеата соединения 1 ("малеатную форму А") обнаруживали в случае суспензии малеиновой кислоты и соединения 1 (мольное отношение 1:1) в EtOAc. Твердое вещество выделяли при 4°C и характеризовали методами XRPD и DSC. Как видно на порошковой рентгенограмме на фигуре 13, малеатная форма А имеет порошковую рентгенограмму, отличающуюся от порошковой рентгенограммы малеиновой кислоты. Порошковая рентгенограмма кристаллической формы А малеата соединения 1 изображена на фигуре 13, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
3,1	28,6
6,1	14,5
9,2	9,6
10,2	8,6
13,9	6,4
16,3	5,5
17,7	5,0
18,5	4,8
19,3	4,6
20,6	4,3
21,5	4,1
24,5	3,6

[0253] Кривая DSC малеатной формы А представлена на фигуре 14.

Пример 4. Оценка гигроскопичности солевых форм соединения 1

[0254] Гигроскопичность пяти твердых форм солей соединения 1 (фумаратной формы А, фумаратной формы В, фумаратной формы С, адипатной формы А и сукцинатной формы А) оценивали методами DVS XRPD (для твердых веществ после DVS). Результаты представлены на фигурах 15-19. На основе полученных данных, все пять твердых форм становятся гигроскопичными при высокой влажности (> 60% RH), что приводит к аморфным или гелеобразным твердым веществам после проведения испытания методом DVS.

Пример 5. Оценка растворимости в воде солевых форм соединения 1

[0255] Проводили оценку растворимости в воде пяти твердых форм солей соединения 1 (фумаратной формы А, фумаратной формы В, фумаратной формы С, адипатной форма А и сукцинатной формы А). В случае каждого из экспериментов 1-5 в таблице 10, приблизительно 100 мг твердой формы суспендировали в 1,5 мл воды, и перемешивали путем вращения пробирки при комнатной температуре в течение приблизительно 24 часов (25 оборотов/мин). После перемешивания в течение трех часов, в случае всех образцов, за исключением эксперимента 3 (фумаратная форма С), наблюдалось

образование прозрачных растворов. Растворы оставались прозрачными после 24 часов перемешивания при комнатной температуре. Надосадочную жидкость в эксперименте 3 собирали фильтрацией через мембрану с размером пор 0,45 мкм для анализа методом HPLC. В случае каждого из экспериментов 6-10 в таблице 10, приблизительно 40 мг твердой формы растворяли в 0,2 мл (0,9 мл в случае эксперимента 7) воды и затем анализировали методом HPLC после хранения в течение 24 часов при комнатной температуре. Как показано в таблице 10 ниже, фумаратная форма А, фумаратная форма В, адипатная форма А и сукцинатная форма А характеризовались относительно высокой растворимостью (> 100 мг FB/мл) в воде, в то время как фумаратная форма С характеризовалась более низкой растворимостью (~25-50 мг FB/мл) по сравнению с другими формами.

Таблица 10

№ эксперимента	Метод	Исходная солевая форма	Растворимость, мг FB/мл
1	~100 мг соли в 1,5 мл воды	Фумаратная форма А	Прозрачный раствор
2		Фумаратная форма В	Прозрачный раствор
3		Фумаратная форма С	45,3*
4		Адипатная форма А	Прозрачный раствор
5		Сукцинатная форма А	Прозрачный раствор
6	~40 мг соли в 0,2 мл (0,9 мл для фумаратной формы С) воды	Фумаратная форма А	>127,9**
7		Фумаратная форма В	>102,3**
8		Фумаратная форма С	>25,8**
9		Адипатная форма А	>108,9**
10		Сукцинатная форма А	>108,7**

*Идентификацию остающихся твердых веществ не проводили вследствие недостаточного количества образца

**Прозрачный и гелеобразный раствор без видимого присутствия твердых частиц

Пример 6. Превращения суспензий конкретных солевых форм соединения 1

[0256] Превращение суспензии фумаратных форм А, В и С проводили в трех разных растворителях. Смесь фумаратной формы А/В/С (массовое отношение 1:1:1) перемешивали в АСN, ацетоне и EtOAc при комнатной температуре в течение приблизительно 4 дней. Как показали результаты исследования (таблица 11 и фигура 20), были получены, соответственно, три фумаратные солевые формы в соответствующих растворителях, что позволяет предположить о сольватированных состояниях фумарата А, В и С.

Таблица 11

Исходный материал	Растворитель	Твердая форма
Фумарат типа А, В и С (массовое отношение 1:1:1)	АСN	Фумаратная форма А
	Ацетон	Фумаратная форма В
	EtOAc	Фумаратная форма С

Пример 7. Перекристаллизация адипатной формы А

[0257] Перекристаллизацию адипата проводили в различных системах растворителей с добавлением или без добавления затравок адипатной формы А. Смесь соединения 1 и адипиновой кислоты (мольное отношение 1:1) перемешивали с добавлением или без добавления адипатной формы А при комнатной температуре в течение ночи. Остающиеся твердые вещества выделяли для проведения порошкового рентгеноструктурного анализа. Как видно в таблице 12 и на фигуре 21, не обнаруживалось присутствие новой кристаллической формы (обозначена адипатная форма А, остальные серии не обозначены, так как другие формы не обнаруживались).

Таблица 12

№ эксперимента	Метод	Растворитель, объемное отношение	Твердая форма
1	Без добавления затравок	Ацетон	N/A
2		EtOAc/1,4-диоксан, 3:1	Адипатная форма А+кислота
3		EtOH	N/A
4		IPA	N/A
5	С добавлением затравок адипатной формы А	EtOH	N/A
6		IPAc	Низкая степень кристалличности
7		MIBK	Низкая степень кристалличности
8		MTBE	Аморфная

9		Толуол	Низкая степень кристалличности
---	--	--------	--------------------------------

N/A: Образовывался прозрачный раствор после перемешивания при комнатной температуре в течение ночи

Пример 8. Скрининг полиморфов соединения 2

[0258] Скрининг полиморфов соединения 2 (сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохиолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона) проводили, по меньшей мере, при 100 различных условиях, включая добавление антирастворителя, испарение, суспендирование, диффузию пара из твердого вещества/жидкости, резкое охлаждение и измельчение. Результаты проведенных экспериментов представлены в таблице 13.

Таблица 13

Метод	Число экспериментов	Выделенные кристаллические формы
Добавление антирастворителя	22	форма A, C, B, D, G
Медленное испарение	13	форма F, J
Резкое охлаждение	12	форма A, C, D, K
Суспендирование при комнатной температуре	12	форма A, B, G, J, L
Суспендирование при 50°C	12	форма A, B, G, I, J
Диффузия пара из твердого вещества	13	форма A, C, D, E
Диффузия пара из раствора	14	форма A, B, J
Измельчение	2	форма A
Суммарно	100	форма A, B, C, D, E, F, G, I, J, K, L, M

[0259] Суммарно проводили 22 эксперимента по добавлению антирастворителя. Приблизительно 20 мг формы A соединения 2 добавляли в 0,1-0,3 мл растворителя с получением прозрачного раствора и перемешивали с помощью магнитной мешалки, затем добавляли антирастворитель до тех пор пока не появлялся осадок или суммарное количество антирастворителя не достигало 15,0 мл. Осадок выделяли для проведения порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD). Прозрачные растворы перемешивали при 5°C в течение 4 дней, и твердые вещества затем анализировали методом XRPD. Конечные прозрачные растворы испаряли при условиях окружающей среды. Результаты представлены в таблице 14.

Таблица 14

Растворитель	Антирастворитель	Твердая форма
MeOH	IPAc	форма B
MeOH	MTBE	N/A
MeOH	толуол	форма B**
EtOH	EtOAc	форма D
EtOH	н-гептан	форма A
EtOH	MTBE	форма A
EtOH	MIBK	форма A
Уксусная кислота	EtOAc	N/A
Уксусная кислота	MTBE	N/A
Уксусная кислота	н-гептан	N/A
CHCl ₃	IPAc	аморфная
CHCl ₃	MTBE	аморфная
CHCl ₃	н-гептан	аморфная
DCM	MIBK	форма B
DCM	толуол	форма B**
DCM	EtOAc	форма A
H ₂ O	ACN	форма C**
H ₂ O	ацетон	N/A
DMSO	IPAc	форма B
DMSO	н-гептан	N/A
DMAc	толуол	форма B
DMAc	MTBE	аморфная*

N/A: Не происходило образования твердого вещества после охлаждения до 5°C и последующего испарения при условиях окружающей среды.

*: Аморфный образец превращался в форму G после хранения при условиях окружающей среды в течение ночи.

** : Твердое вещество получали испарением прозрачного раствора при условиях окружающей среды.

[0260] Эксперименты по медленному испарению проводили при 13 условиях. Как правило, приблизительно 20 мг формы A соединения 2 растворяли в 0,5 или 1,0 мл соответствующего растворителя стеклянной пробирке объемом 2 мл. Полученные визуально прозрачные растворы подвергали медленному испарению при условиях окружающей среды для инициирования осаждения. Твердые вещества выделяли для проведения порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD), и результаты представлены в таблице 15.

Таблица 15

Растворитель (объемное отношение)	Твердая форма
MeOH	гель
EtOH	гель
IPA	форма J
CHCl ₃	гель
DCM	N/A
H ₂ O	N/A
THF	форма F
MeOH/MTBE (4:1)	гель
EtOH/n-гептан (4:1)	гель
EtOH/MTBE (4:1)	N/A
DCM/EtOAc (4:1)	гель
CHCl ₃ /IPAc (4:1)	гель
CHCl ₃ /n-гептан (4:1)	гель

N/A: Не происходило образования твердого вещества после испарения при условиях окружающей среды.

[0261] Эксперименты по резкому охлаждению проводили в 12 системах растворителей. Приблизительно 20 мг формы А соединения 2 суспендировали в 1,0 мл растворителя в стеклянной пробирке объемом 2 мл при комнатной температуре. Затем суспензию нагревали до 50°C, приводили в состояние равновесия в течение 2 часов и фильтровали в новую пробирку через нейлоновую мембрану (размер пор 0,45 мкм). Фильтраты охлаждали от 50°C до 5°C и хранили при 5°C без перемешивания. Полученные твердые вещества выдерживали изотермически при 5°C, затем выделяли для проведения порошкового рентгеноструктурного анализа. Прозрачные растворы испаряли досуха при условиях окружающей среды, и затем твердые вещества подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу. Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16

Растворитель (объемное отношение)	Твердая форма
IPA	N/A
ACN	форма С*
THF	форма D
2-MeTHF	форма K
ацетон	форма А*
EtOAc	N/A
EtOH/EtOAc (1:4)	форма M*

MeOH/MTBE (1:4)	N/A
MeOH/IPAc (1:4)	N/A
DMAc/MTBE (1:3)	N/A
DCM/MIBK (1:3)	форма А
CHCl ₃ /н-гептан (1:3)	N/A

N/A: Не происходило образования твердого вещества после испарения при условиях окружающей среды.

*: Твердое вещество получали испарением прозрачного раствора.

[0262] Эксперименты по превращению суспензии проводили при комнатной температуре в 12 различных системах растворителей. Приблизительно 20 мг формы А соединения 2 суспендировали в 0,3 мл растворителя в каждой стеклянной пробирке объемом 2 мл. Затем суспензию перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре, оставшиеся твердые вещества выделяли для порошкового рентгеноструктурного анализа. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17

Растворитель (объемное отношение)	Твердая форма
IPAc	форма G
MTBE	форма G
Толуол	форма B
Гептан	форма A
MIBK	форма B
EtOAc	форма L
ACN	форма J
Ацетон	форма A
H ₂ O/ACN (9:991, a _w =0,195)	форма J
Уксусная кислота/н-гептан (1:9)	аморфная
MeOH/толуол (1:9)	аморфная
CHCl ₃ /MTBE (1:9)	форма G

[0263] Эксперименты по превращению суспензии проводили также при 50°C в 12 различных системах растворителей. Приблизительно 20 мг формы А соединения 2 суспендировали в 0,3 мл растворителя в каждой стеклянной пробирке объемом 2 мл. Затем суспензию перемешивали в течение 6 дней при 50°C, оставшиеся твердые вещества выделяли для порошкового рентгеноструктурного анализа. Результаты представлены в таблице 18.

Таблица 18

Растворитель (объемное отношение)	Твердая форма
IPAс	форма G
MTBE	форма G
Толуол	форма B
Гептан	форма B
MIBK	форма G
EtOAc	форма B
ACN	форма J
Ацетон	форма A
H ₂ O/ACN (9:991, a _w =0,195)	форма I
Уксусная кислота/н-гептан (1:9)	аморфная
MeOH/толуол (1:9)	форма B
CHCl ₃ /MTBE (1:9)	форма G

[0264] Эксперименты по диффузии паров твердого вещества проводили с использованием 13 различных растворителей. Приблизительно 15 мг формы А соединения 2 взвешивали в пробирке объемом 4 мл, которую помещали в пробирку объемом 20 мл с 3 мл летучего растворителя. Пробирку объемом 20 мл закрывали крышкой и выдерживали при комнатной температуре в течение 6 дней, давая возможность парам растворителя взаимодействовать с образцом. Твердые вещества подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу. Результаты представлены в таблице 19.

Таблица 19

Растворитель	Твердая форма
H ₂ O	N/A
DCM	N/A
EtOH	форма D
MeOH	N/A
ACN	форма C
THF	форма A
CHCl ₃	N/A
Ацетон	форма A
DMF	форма E
EtOAc	форма A
1,4-Диоксан	форма A
IPA	форма D
DMSO	N/A

N/A: Не происходило образования твердого вещества после испарения при условиях окружающей среды.

[0265] Были проведены четырнадцать экспериментов по диффузии паров из раствора. Приблизительно 20 мг формы А соединения 2 растворяли в 0,5 мл соответствующего растворителя с получением прозрачного раствора в пробирке объемом 4 мл. Этот раствор затем помещали в пробирку объемом 20 мл с 3 мл летучих растворителей.

Пробирку объемом 20 мл закрывали крышкой и выдерживали при комнатной температуре в течение времени, достаточного для взаимодействия паров органического растворителя с раствором. Осадки выделяли для порошкового рентгеноструктурного анализа. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20

Растворитель	Антирастворитель	Твердая форма
MeOH	IPAc	N/A
MeOH	MTBE	N/A
MeOH	Толуол	N/A
EtOH	н-Гептан	N/A
EtOH	MTBE	форма J
Уксусная кислота	н-Гептан	N/A
CHCl ₃	IPAc	форма B
CHCl ₃	MTBE	N/A
CHCl ₃	н-Гептан	N/A
DCM	MIBK	форма B
DCM	Толуол	форма B
DCM	EtOAc	форма L+дополнительный пик*
DMSO	IPAc	N/A
DMAc	MTBE	N/A

N/A: Не происходило образования твердого вещества.

*: Кривая DSC характеризовалась двумя эндотермами при 83,3°C и 114,1°C (пиковая температура) перед разложением.

[0266] Эксперименты по измельчению проводили при двух условиях в присутствии или отсутствии добавки. Приблизительно 15 мг формы A соединения 2 взвешивали и помещали в ступку и затем измельчали вручную с помощью пестика в течение приблизительно 5 минут. Твердое вещество подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу, и результаты представлены в таблице 21.

Таблица 21

Добавка	Твердая форма
N/A	форма A
H ₂ O	форма A

N/A: Добавка отсутствовала.

[0267] После сравнения порошковых рентгенограмм, было обнаружено и охарактеризовано методами TGA и DSC одиннадцать новых форм. Подробные результаты характеристики представлены на фигуре 22, фигуре 23 и в таблице 22.

Таблица 22

Кристаллическая форма	Потери массы при TGA (%)	Тепловые эффекты при DSC (°C, пик)
Форма В	2,8	95,7, 121,9
Форма G	0,2	120,1
Форма I	1,4	126,8
Форма К	4,7	121,1
Форма М	0,2	90,4
Форма А	5,1	84,0
Форма С	6,2	59,2, 76,7
Форма D	6,1	89,5, 107,1
Форма Е	2,5	76,5
Форма F	3,9	74,6
Форма J	2,3	57,9, 84,1
Форма L	5,9	73,1, 80,8, 87,5

Пример 9. Характеризация твердых форм соединения 2

Форма А соединения 2

[0268] Форму А соединения 2 (то есть, форма А сукцината соединения 1) получали и характеризовали как описано выше а примере 3.

Форма В соединения 2

[0269] Форму В соединения 2 получали путем добавления антирастворителя, суспендирования при комнатной температуре или при 50°C, или путем диффузии паров раствора, как это описано выше.

[0270] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы В соединения 2 изображена на фигуре 24, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
4,7	18,7
5,9	15,1
8,7	10,1
9,7	9,1
10,3	8,6
11,0	8,1
11,7	7,5
13,8	6,4
14,5	6,1
16,2	5,5

17,2	5,1
17,7	5,0
18,5	4,8
18,8	4,7
19,1	4,6
20,4	4,4
20,6	4,3
21,2	4,2
21,6	4,1
22,6	3,9
23,8	3,7
24,3	3,7
24,9	3,6
25,2	3,5
26,1	3,4
26,9	3,3
27,7	3,2
28,5	3,1
30,0	3,0
32,7	2,7
33,6	2,7
35,1	2,6

[0271] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 25, форма В характеризовалась потерей массы 2,8% вплоть до 110°C и двумя эндотермическими пиками при 102,8°C и 121,9°C (пиковая температура) перед разложением.

[0272] Результаты анализа методом DVS формы В представлены на фигуре 26. Форма В является сильно гигроскопичной с высокой степенью абсорбции до 80% RH. После проведения испытания методом DVS, форма В становится аморфной.

Форма С соединения 2

[0273] Форму С соединения 2 получали путем добавления антирастворителя, резкого охлаждения или диффузии паров твердого вещества, как описано выше.

[0274] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы С соединения 2 изображена на фигуре 27, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,3

8,1	10,9
9,9	8,9
10,1	8,7
10,9	8,1
12,4	7,1
14,2	6,2
14,8	6,0
16,4	5,4
17,1	5,2
17,7	5,0
18,6	4,8
19,3	4,6
19,9	4,5
20,7	4,3
21,2	4,2
21,8	4,1
22,6	3,9
23,2	3,8
24,2	3,7
24,6	3,6
25,2	3,5
26,0	3,4
27,3	3,3
29,3	3,0
30,0	3,0
34,3	2,6
37,5	2,4

[0275] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 28, форма С характеризовалась потерей массы 6,2% вплоть до 100°C и одним эндотермом при 59,2°C (температура начала разложения) перед разложением.

Форма D соединения 2

[0276] Форму D соединения 2 получали путем добавления антирастворителя, резкого охлаждения или диффузии паров твердого вещества, как описано выше.

[0277] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы D соединения 2 изображена на фигуре 29, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,2
8,1	10,9
9,8	9,0
10,0	8,9
10,8	8,2
12,4	7,2
13,6	6,5
14,2	6,2
14,7	6,0
16,8	5,3
17,3	5,1
18,5	4,8
19,1	4,7
19,9	4,5
20,5	4,3
20,9	4,2
21,8	4,1
23,5	3,8
24,1	3,7
25,1	3,5
25,7	3,5
26,1	3,4
27,6	3,2
29,6	3,0
33,4	2,7
35,8	2,5
38,6	2,3

[0278] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 30, форма D характеризовалась потерей массы 6,18% вплоть до 100°C и одним эндотермом при 89,5°C (температура начала разложения) перед разложением.

Форма E соединения 2

[0279] Форму E соединения 2 получали путем диффузии паров твердого вещества, как описано выше.

[0280] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы E соединения 2 изображена на фигуре 31, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,1
10,1	8,8
10,7	8,3
11,3	7,8
12,2	7,2
13,0	6,8
13,8	6,4
14,1	6,3
15,0	5,9
16,3	5,4
16,5	5,4
17,3	5,1
18,2	4,9
18,6	4,8
19,0	4,7
19,6	4,5
20,3	4,4
20,9	4,3
21,2	4,2
22,1	4,0
22,9	3,9
23,6	3,8
24,2	3,7
26,2	3,4
27,2	3,3
28,1	3,2
30,4	2,9
32,8	2,7
35,3	2,5

36,3	2,5
37,0	2,4

[0281] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 32, форма E характеризовалась потерей массы 2,5% вплоть до 70°C и одним эндотермом при 76,5°C (температура начала разложения) перед разложением.

Форма F соединения 2

[0282] Форму F соединения 2 получали путем медленного испарения, как описано выше.

[0283] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы F соединения 2 изображена на фигуре 33, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,1
8,2	10,8
9,7	9,1
9,9	8,9
10,7	8,3
12,3	7,2
13,6	6,5
14,2	6,2
14,6	6,0
16,3	5,4
16,8	5,3
18,6	4,8
18,9	4,7
19,1	4,6
19,5	4,6
20,3	4,4
20,8	4,3
21,0	4,2
21,8	4,1
22,9	3,9
23,5	3,8
23,8	3,7
24,1	3,7
26,1	3,4

26,7	3,3
27,4	3,3
29,4	3,0

[0284] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 34, форма F характеризовалась потерей массы 3,9% вплоть до 100°C и одним эндотермом при 74,6°C (температура начала разложения) перед разложением.

Форма G соединения 2

[0285] Форму G соединения 2 получали, по меньшей мере, следующими методами

[0286] Метод А. Приблизительно 20 мг формы А соединения 2 суспендировали в 0,3 мл растворителя. Суспензию перемешивали в течение 6 дней при комнатной температуре. Твердые вещества затем выделяли и подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу. Примеры растворителей, которые генерируют форму G, включают IPAc, MTBE и $\text{CHCl}_3/\text{MTBE}$ (1:9).

[0287] Метод В. Приблизительно 20 мг формы А соединения 2 суспендировали в 0,3 мл растворителя. Суспензию перемешивали в течение 6 дней при 50°C. Твердые вещества затем выделяли и подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу. Примеры растворителей, которые генерируют форму G, включают IPAc, MTBE, MIBK и $\text{CHCl}_3/\text{MTBE}$ (1:9).

[0288] Метод С. Приблизительно 500 г формы А соединения 2 добавляли в реакционный сосуд с приблизительно 9980 мл (мольное отношение 20:1) изопропилацетата. Суспензию нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 часов. Температуру повышали до 70°C, и растворитель отгоняли до тех пор, пока конечный объем суспензии не составлял приблизительно 5 л (мольное отношение приблизительно 10:1). Смесь охлаждали до комнатной температуры в течение 1 часа или более. Смесь затем перемешивали в течение приблизительно 14 часов. Суспензию затем фильтровали под вакуумом и промывали изопропилацетатом и сушили под вакуумом с получением формы G соединения 2.

[0289] Метод D. Приблизительно 20 мг формы А соединения 2 растворяли в 0,1-0,3 мл растворителя с получением прозрачного раствора. Раствор перемешивали с помощью магнитной мешалки, затем добавляли антирастворитель до тех пор пока не появлялся осадок или суммарный раствор растворителя не достигал 15,0 мл. Твердые вещества выделяли и хранили в течение ночи при условиях окружающей среды.

[0290] Кроме того, формы В, I и O могут быть превращены в форму G в соответствии со схемой, изображенной на фигуре 55. В частности, любая из форм В, I или O могут быть использованы вместо формы А в методе А для получения формы G.

[0291] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы G соединения 2 изображена на фигуре 35, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
4,4	20,1
6,8	13,0

7,7	11,4
8,7	10,1
9,1	9,7
10,5	8,4
11,1	7,9
11,8	7,5
13,1	6,8
13,9	6,4
14,9	5,9
15,3	5,8
16,1	5,5
16,6	5,3
16,9	5,2
17,4	5,1
18,0	4,9
18,2	4,9
18,9	4,7
19,2	4,6
19,6	4,5
20,0	4,4
20,7	4,3
21,1	4,2
21,6	4,1
21,8	4,1
22,1	4,0
22,5	4,0
23,0	3,9
23,5	3,8
24,5	3,6
25,3	3,5
25,8	3,5
26,2	3,4
26,8	3,3
27,5	3,2

27,9	3,2
28,4	3,1
28,7	3,1
29,1	3,1
29,9	3,0
31,0	2,9
32,7	2,7
33,3	2,7
34,0	2,6
35,2	2,6
36,1	2,5
36,6	2,5
38,8	2,3

[0292] Характеристика сорбции/десорбции влаги формы G соединения 2 изображена на фигуре 37. Результаты испытания методом DVS указывают, что форма G соединения 2 абсорбировала только 0,76% воды по массе ниже 70% относительной влажности (RH) и абсорбировала приблизительно 25,19% (по массе) воды при величине выше приблизительно 70% RH. В соответствии с кривой изотермы DVS на фигуре 37, нижняя кривая соответствует сорбции воды при повышении относительной влажности для образца формы G соединения 2, а верхняя кривая соответствует десорбции при понижении относительной влажности для образца формы G соединения 2. Следует отметить, что результаты испытания методом DVS указывают на то, что форма G соединения 2 абсорбировала только 0,76% воды по массе при относительной влажности ниже 70% (RH) и абсорбировала приблизительно 25,19% (по массе) воды при условиях выше 70% RH.

[0293] Термогравиметрический анализ (TGA) и термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) приведены на фигуре 36. Начальная потеря массы 0,2% наблюдается на термограмме TGA от начальной температуры до 150°C, и затем следовало разложение. Термограмма DSC характеризовалась эндотермом при приблизительно 127 °C (температура начала разложения).

[0294] При условиях хранения ниже 75% RH, форма G не проявляла существенного изменения физической формы через 42 дня на порошковой рентгенограмме, при микроскопии в поляризованном свете или на кривых DSC/TGA (таблица 23). Стабильность образцов, хранимых при условиях окружающей среды в течение 42 дней, 25°C/75% RH в течение 42 дней и при 50°C в течение 21 дня, характеризовалась хорошими характеристиками текучести, определяемыми визуальной оценкой.

[0295] Изображения, полученные методом микроскопии в поляризованном свете (PLM), представлены на фигуре 38, и они показывают, что форма G соединения 2 состоит

из двоякопреломляющих неупорядоченных и прямоугольных пластинок размером 1-50 мкм.

[0296] Стабильность формы G соединения 2 испытывали в течение 42 дней при различных условиях, и результаты испытаний представлены ниже в таблице 23 и на фигуре 61.

Таблица 23

Условия хранения	Время (дни)	Эндотерм на кривой DSC		TGA % потеря массы до 150°C
		Температура (°C)	ΔH (дж/г)	
Начальные	0	125,51	63,56	0,5459
Окружающая среда, в закрытом пространстве	1	125,59	62,59	0,5454
	3	125,61	63,01	0,5338
	7	125,41	63,00	0,5540
	14	125,52	63,86	0,4133
	21	125,38	67,51	0,8085
	42	125,35	66,56	0,4578
25°C/60%RH в открытом пространстве	1	125,46	66,76	0,4580
	3	125,61	63,86	0,5433
	7	125,68	64,19	0,5129
	14	125,64	65,95	0,5232
	21	125,94	64,03	0,6097
	42	126,50	57,76	0,6016
50°C, в закрытом пространстве	1	125,53	67,41	0,4716
	3	125,97	59,90	0,4670
	7	125,97	65,47	0,5022
	14	125,16	64,27	0,5893
	21	125,21	64,69	0,5702
	42*	121,80	51,32	0,7707

[0297] Как можно увидеть, стабильность образцов при 50°C испытывалась при отклонении температуры от номинального значения. На день 38, стабильность образцов при 50°C испытывали на воздействие температур приблизительно 85°C в течение 24 часов. Однако, даже при повышенном стрессовом воздействии на этот образец, образцы выглядели физически стабильными без существенного изменения порошковой рентгенограммы, кривых DSC/TGA или при микроскопии в поляризованном свете. При визуальной оценке, образец при 50°C не проявлял небольшого снижения текучести после воздействия более высоких температур.

[0298] Для исследования растворимости формы A и G, форму A растворяли в ацетоне с получением насыщенного раствора, затем добавляли в насыщенный раствор 0,4 мг формы G в 0,6 мл, твердое вещество все еще обнаруживалось после встряхивания и

обработки ультразвуком. Суспензию нагревали до 50°C до тех пор, пока твердое вещество почти все не растворялась, затем раствор выдерживали в холодной комнате (5°C) в течение приблизительно 1 часа, и осажденное твердое вещество подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу. Результат, представленный на фигуре 60, показывал, что большинство пиков происходило от формы А, и только два пика принадлежало форме G.

[0299] Химическую стабильность формы G определяли методом HPLC-UV при 275 нм и 254 нм.

[0300] Как видно в таблице 9 (приведенной для формы А соединения 2 выше), форма G не обнаруживала существенного химического разложения после 42 дней при температуре ниже 40°C.

Стабильность всех образцов характеризовалась 95-107% содержанием от ожидаемого содержания соединения 2, определяемым методом HPLC-UV при 275 нм. Стабильность образцов при условиях окружающей среды и при 25°C/60%RH в открытом пространстве в течение 42 дней не характеризовалась снижением чистоты и существенным ростом содержания примеси при анализе методом HPLC-UV при 254 нм.

[0301] Для сравнения, также оценивали химическую стабильность формы А соединения 2 при 25°C/60% RH в течение 42 дней, и она не показала существенного химического разложения при анализе методом HPLC-UV.

Форма I соединения 2

[0302] Форму I соединения 2 получали путем суспендирования суспендирование при температуре 50°C, как описано выше.

[0303] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы I соединения 2 изображена на фигуре 39, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
3,4	25,8
5,9	15,0
6,7	13,1
8,0	11,1
8,8	10,0
9,2	9,7
9,5	9,4
9,8	9,0
10,1	8,8
10,3	8,6
10,8	8,2
11,0	8,0
12,5	7,1

12,9	6,9
13,2	6,7
13,9	6,4
14,5	6,1
15,7	5,6
16,8	5,3
17,4	5,1
18,3	4,8
18,9	4,7
19,8	4,5
20,7	4,3
21,4	4,2
23,6	3,8
25,4	3,5
27,0	3,3
28,3	3,2
29,1	3,1
29,9	3,0

[0304] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 40, форма I характеризовалась потерей массы 1,4% вплоть до 100°C и одним эндотермом при 126,8°C (температура начала разложения) перед разложением.

[0305] Анализ методом DVS формы I представлен на фигуре 41. Анализ методом DVS показывает, что форма I характеризуется несущественным изменением массы в условиях до 60% RH, в то время как более значительная абсорбция наблюдается при условиях вплоть до 80% RH, тем самым указывая на высокую гигроскопичность форма I. После проведения анализа методом DVS, форма I становится аморфной.

Форма J соединения 2

[0306] Форму J соединения 2 получали путем суспендирования при 50°C или путем диффузии паров из раствора, как описано выше.

[0307] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы J соединения 2 изображена на фигуре 42, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,4	16,3
8,1	10,9
9,8	9,0
10,0	8,8

10,8	8,2
12,4	7,1
13,5	6,5
15,6	5,7
18,7	4,7
19,0	4,7
21,0	4,2
21,7	4,1
23,5	3,8
35,6	2,5
38,5	2,3

[0308] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 43, форма J характеризовалась потерей массы 2,3% вплоть до 100°C и одним эндотермическим пиком при 57,9°C (пиковая температура) и другим эндотермическим пиком при 84,1°C (пиковая температура) перед разложением.

Форма К соединения 2

[0309] Форму К соединения 2 получали путем резкого охлаждения, как описано выше.

[0310] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы К соединения 2 изображена на фигуре 44, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,5	15,9
8,3	10,7
8,7	10,2
9,7	9,1
10,9	8,1
14,5	6,1
16,8	5,3
17,6	5,0
18,7	4,7
20,5	4,3
22,2	4,0
24,4	3,7

[0311] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 45, форма К характеризовалась потерей массы 4,7% вплоть до 110°C и одним эндотермом при 121,1°C (температура начала разложения) перед разложением.

Форма L соединения 2

[0312] Форму L соединения 2 получали, по меньшей мере, путем суспендирования при комнатной температуре, как описано выше.

[0313] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы L соединения 2 изображена на фигуре 46, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,6
9,8	9,0
11,0	8,1
12,6	7,0
13,9	6,4
14,6	6,1
16,6	5,3
17,0	5,2
17,8	5,0
18,7	4,7
18,9	4,7
19,5	4,6
19,8	4,5
21,0	4,2
22,2	4,0
22,8	3,9
23,7	3,8
24,1	3,7
25,0	3,6
25,8	3,5
26,5	3,4
26,8	3,3
28,2	3,2
29,2	3,1

[0314] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 47, форма L характеризовалась потерей массы 5,9% вплоть до 100°C и тремя эндотермическими пиками при 74,4°C, 80,8°C и 87,5°C (пиковые температуры) перед разложением.

Форма M соединения 2

[0315] Форму М соединения 2 получали путем испарения формы А соединения 2 из раствора в смеси EtOH/EtOAc (1:4 по объему), который был подвергнут резкому охлаждению.

[0316] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы М соединения 2 изображена на фигуре 48, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
5,5	16,0
8,3	10,7
9,8	9,0
10,8	8,2
12,4	7,1
13,8	6,4
14,5	6,1
16,7	5,3
17,8	5,0
19,0	4,7
19,4	4,6
21,5	4,1
22,1	4,0
24,0	3,7
24,2	3,7
24,9	3,6
26,7	3,3
36,4	2,5
37,7	2,4

[0317] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 49, форма М характеризовалась потерей массы 0,2% до 80°C и одним эндотермом при 90,4°C (пиковая температура) перед разложением.

[0318] Анализ методом DVS формы М представлен на фигуре 50. Форма М является высоко гигроскопичной с высокой степенью абсорбции в условиях вплоть до 80% RH. После проведения анализа методом DVS, форма М становится аморфной.

Форма О соединения 2

[0319] Форму О соединения 2 получали путем суспендирования формы А соединения 2 при 50°C в IPAc.

[0320] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы О соединения 2 изображена на фигуре 51, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
3,4	25,7
4,6	19,2
5,5	16,2
6,8	13,0
8,0	11,1
8,7	10,2
9,2	9,7
9,4	9,4
9,9	8,9
10,1	8,7
10,9	8,1
12,0	7,4
12,5	7,1
12,9	6,9
13,2	6,7
13,7	6,4
14,1	6,3
14,6	6,1
15,8	5,6
16,8	5,3
17,4	5,1
18,1	4,9
18,3	4,8
18,6	4,8
18,9	4,7
19,8	4,5
20,2	4,4
20,7	4,3
21,7	4,1
22,3	4,0
22,8	3,9
23,6	3,8
27,0	3,3

27,6	3,2
28,3	3,2
29,1	3,1
29,9	3,0
31,8	2,8
34,6	2,6
35,1	2,6

[0321] Как видно из кривых TGA и DSC на фигуре 52, форма О характеризовалась потерей массы 0,2% до 120°C и одним эндотермом при 128,2°C (пиковая температура) перед разложением.

[0322] Анализ методом DVS формы О представлен на фигуре 50. Форма О является высоко гигроскопичной с высокой степенью абсорбции в условиях вплоть до 80% RH. После проведения анализа методом DVS, форма О становится аморфной.

Форма Р соединения 2

[0323] Форму Р соединения 2 получали путем суспендирования формы А соединения 2 при 50°C в IPAc.

[0324] Порошковая рентгенограмма кристаллической формы Р соединения 2 изображена на фигуре 54, и соответствующие данные представлены ниже:

2 тета	межатомное расстояние
4,3	20,6
6,8	13,0
7,6	11,7
8,6	10,3
9,0	9,8
10,3	8,5
11,0	8,0
11,7	7,5
12,3	7,2
12,9	6,8
13,8	6,4
14,0	6,3
14,8	6,0
15,2	5,8
16,0	5,5
16,5	5,4

16,8	5,3
17,3	5,1
17,9	5,0
18,1	4,9
18,8	4,7
19,1	4,6
19,5	4,6
19,9	4,5
20,5	4,3
20,9	4,2
21,5	4,1
21,7	4,1
22,0	4,0
22,3	4,0
23,0	3,9
23,1	3,8
23,4	3,8
24,4	3,7
24,6	3,6
25,2	3,5
25,6	3,5
26,1	3,4
26,7	3,3
27,1	3,3
27,3	3,3
27,8	3,2
28,2	3,2
28,9	3,1
29,4	3,0
29,8	3,0
30,1	3,0
30,5	2,9
30,8	2,9
31,5	2,8

32,1	2,8
32,5	2,7
33,1	2,7
33,8	2,6
35,0	2,6
36,0	2,5
36,5	2,5
36,9	2,4
37,5	2,4
38,7	2,3
39,6	2,3

Пример 10. Оценка стабильности между формой G соединения 2 и формой O соединения 2

[0325] Для оценки стабильности проводили эксперименты по конкуренции в суспензии между двумя ангидратами, формой G и формой O, в двух растворителях, IPAc и MTBE, при комнатной температуре и 50°C. Форму O растворяли в IPAc и MTBE, соответственно, с получением насыщенных растворов. Затем, одинаковые массы формы G и формы O добавляли в пробирку объемом 2 мл, после чего добавляли соответствующий насыщенный раствор с получением суспензии, которую перемешивали при комнатной температуре или при 50°C в течение 24 часов. Собранные твердые вещества подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу для подтверждения изменения формы.

[0326] Как показано в таблице 24 и на фигуре 56, твердые вещества из суспензий полностью превращались в форму G.

Таблица 24

Масса (мг)		Растворитель	Температура	Результаты
Форма G	Форма O			
6,0	6,0	IPAc	комнатная	Форма G
6,5	6,1	MTBE	комнатная	Форма G
6,2	6,1	IPAc	50°C	Форма G
6,6	6,5	MTBE	50°C	Форма G

Пример 11. Оценка стабильности между формой B соединения 2, формой I соединения 2 и формой G соединения 2

[0327] Для дополнительного исследования идентичности формы B и формы I, проводили эксперименты в суспензии по обращению форм в двух разбавителях с добавлением формы G. Форму B растворяли в IPAc и MTBE, соответственно, с получением насыщенных растворов. Одинаковую массу формы B, G и I взвешивали в пробирке объемом 2 мл, после чего добавляли соответствующий насыщенный раствор с получением

суспензии, который перемешивали при комнатной температуре или при 50°C. После выдержки суспензии в течение 24 часов, полученные твердые вещества подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу.

[0328] Как показано в таблице 25 и на фигуре 57, суспензии, изначально представляющие собой смесь форм В, G и I, полностью превращались в форму G.

Таблица 25

Масса (мг)			Растворитель	Температура	Результаты
Форма В	Форма G	Форма I			
5,9	6,3	5,5	IPAc	комнатная	Форма G
6,2	6,3	5,6	MTBE	комнатная	Форма G
5,8	6,4	5,0	IPAc	50°C	форма G
5,8	6,3	5,3	MTBE	50°C	форма G

Пример 12. Идентификация критической величины a_w между формой G соединения 2 и формой I соединения 2

[0329] Для исследования критической величины a_w между гидратированной формой I и стабильным ангидратом, формой G, проводили эксперимент по обращению формы I и формы G в суспензии в системе соразтворителя ($H_2O/IPAc$) с различной величиной a_w при комнатной температуре и 50°C. Одинаковую массу формы G и формы I добавляли в пробирку объемом 2 мл, затем добавляли растворитель и перемешивали при комнатной температуре или при 50°C в течение 24 часов. Собранные твердые вещества подвергали порошковому рентгеноструктурному анализу для подтверждения изменения формы.

[0330] Как показано в таблице 26 и на фигурах 58 и 59, большинство начальных смесей в суспензиях полностью превращались в форму G, за исключением образца из соразтворителя с величиной a_w 0,8 при комнатной температуре, который был близок к аморфному материалу.

Таблица 26

Масса (мг)		Растворитель (объемное отношение, a_w)	Температура	Конечная форма
Форма I	Форма G			
8,8	9,8	$H_2O/IPAc$ (15:985, 0,80)	комнатная	Смесь формы G и аморфного соединения
9,9	10,0	$H_2O/IPAc$ (10:990, 0,59)		Форма G
10,3	10,4	$H_2O/IPAc$ (6:994, 0,40)		Форма G
9,9	10,1	$H_2O/IPAc$ (2,8:997,2, 0,20)		Форма G
10,3	10,2	IPAc		Форма G

6,9	7,1	H ₂ O/ИРАс (10:990, 0,55)	50°C	Форма G
6,8	6,5	H ₂ O/ИРАс (6:994, 0,36)		Форма G
6,9	6,8	H ₂ O/ИРАс (2,8:997,2, 0,18)		Форма G
7,5	6,0	ИРАс		Форма G

Пример 13. Оценка растворимости формы G соединения 2, формы O соединения 2 и формы I соединения 2

[0331] Испытания на растворимость в воде при комнатной температуре проводили на двух потенциальных ангидратах, форме G и форме O, и на гидратированной форме форма I. Приблизительно 3 мг каждой формы взвешивали в пробирке объемом 2 мл. Добавляли 50 мкл воды и тщательно перемешивали при комнатной температуре при скорости 800 оборотов в минуту. После перемешивания в течение 2 часов, получали прозрачные растворы, что указывало на то, что все три формы характеризуются высокой растворимостью (> 60 мг/мл) в воде при комнатной температуре (таблица 27).

Таблица 27

Кристаллическая форма	Масса (мг)	Объем воды (мкл)	Наблюдение	
			В начале	Через 2 часа
Форма G	3,4	50	Прозрачный раствор	Прозрачный раствор
Форма I	3,1	50	Немного твердого вещества	Прозрачный раствор
Форма O	3,1	50	Немного твердого вещества	Прозрачный раствор

[0332] Формы оценивали с помощью основных методов. На основании полученных данных по превращению, показано, что форма G является наиболее стабильной формой в ИРАс и МТВЕ при комнатной температуре RT или при 50°C. Очевидно, что гидратная форма I не обладает какой-либо стабильностью при условиях окружающей среды по сравнению с формой G при различных величинах a_w .

[0333] Два ангидрата, форма G и форма O и форма I все характеризуются высокой растворимостью (> 60 мг/мл) в воде.

[0334] Пять форм (форма B, форма G, форма I, форма O и форма M) характеризовались высокой гигроскопичностью и становились аморфными после проведения анализа методом DVS.

Пример 14. Скрининг полиморфов соединения 1

[0335] Скрининг полиморфов проводили при 28 условиях, используя соединение 1 в качестве исходного материала. Использовали четыре метода, включающих

супендирование, испарение, добавление антирастворителя и диффузию паров твердого вещества, и в результате скрининга не было обнаружено кристаллической формы.

[0336] Эксперименты в суспензии проводили при 4°C, комнатной температуре и при 50°C в различных системах растворителей. В случае каждого эксперимента, приблизительно 100 мг соединения 1 суспендировали в 0,4-1,0 мл растворителя в стеклянной пробирке объемом 1,5 мл. Суспензию затем постоянно перемешивали в течение приблизительно одной недели при указанной температуре, затем оставшиеся твердые вещества собирали для проведения порошкового рентгеноструктурного анализа. Как видно в таблице 28, кристаллическая форму не обнаруживали.

Таблица 28

Растворитель, объемное отношение	Температура, °C	Кристаллическая форма
ACN	комнатная	Отсутствует*
MEK/гептан, 1:3	комнатная	Отсутствует
IPAc/гептан, 1:3	комнатная	Отсутствует
THF/гептан, 1:3	комнатная	Отсутствует
EtOH/H ₂ O, 1:5	комнатная	Отсутствует
H ₂ O	50	Отсутствует
Гептан	50	Отсутствует
ACN/H ₂ O, 3:1	4	Отсутствует*
Циклопентилметилловый эфир	4	Отсутствует*
DCM	4	Отсутствует*
MTBE	4	Отсутствует*
DMF	4	Отсутствует*

*Получали прозрачный раствор при 4°C при перемешивании и получали твердые вещества путем испарения при комнатной температуре

[0337] Эксперименты по испарению проводили при девяти условиях. В случае каждого эксперимента, приблизительно 20 мг соединения 1 растворяли в ~1,5 мл растворителя в стеклянной пробирке объемом 1,8 мл. Полученный прозрачный раствор затем подвергали медленному испарению при комнатной температуре для инициирования осаждения. Твердые вещества, если они обнаруживались, выделяли для проведения порошкового рентгеноструктурного анализа. Результаты приведены в таблице 29. Кристаллическую форму не обнаруживали.

Таблица 29

Растворитель, объемное отношение	Кристаллическая форма
ACN	Отсутствует

Ацетон	Отсутствует
EtOAc	Отсутствует
1,4-Диоксан	Отсутствует
IPA	Отсутствует
MeOH	Отсутствует
EtOH/H ₂ O, 1:1	Отсутствует
Толуол	Отсутствует
2-MeTHF	Отсутствует

[0338] Проводили суммарно шесть экспериментов по добавлению антирастворителя. Приблизительно 20 мг соединения 1 растворяли в 0,1-0,3 мл растворителя с получением близкого к насыщению раствора. Затем добавляли 0,5-5,0 мл антирастворителя для инициирования осаждения. После перемешивания полученной суспензии в течение ночи, осадок выделяли для проведения порошкового рентгеноструктурного анализа. Результаты, представленные в таблице 30, указывают, что кристаллической формы не обнаруживали.

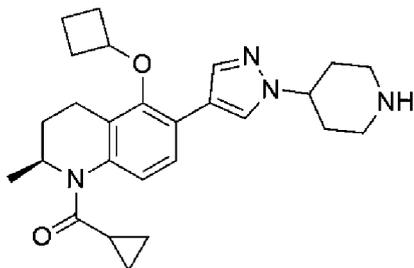
Таблица 30

Растворитель, объемное отношение	Антирастворитель	Кристаллическая форма
2-MeTHF	H ₂ O	Отсутствует
ACN	H ₂ O	Отсутствует
DMSO	H ₂ O	Отсутствует
IPAc	Гептан	Отсутствует
DCM	Гептан	Отсутствует
Толуол	Гептан	Отсутствует

[0339] В случае проведения эксперимента по диффузии паров твердого вещества, приблизительно 30 мг соединения 1 взвешивали в пробирке объемом 3 мл, которую затем помещали в пробирку объемом 20 мл, содержащую 4 мл воды. Пробирку объемом 20 мл закрывали крышкой и выдерживали при комнатной температуре в течение приблизительно двух недель, что было достаточно для взаимодействия паров воды с твердым образцом. Полученные таким методом твердые вещества выделяли для проведения порошкового рентгеноструктурного анализа. Кристаллическую форму не обнаруживали.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение 1 в форме соли:

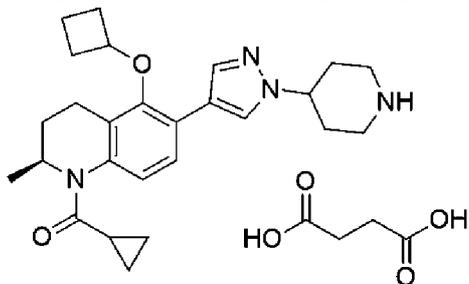


выбранной из группы, состоящей из соли соединения 1 с фумаровой кислотой, адипиновой кислотой и янтарной кислотой.

2. Соединение в форме соли по п. 1, где солевая форма представляет собой кристаллическую форму.

3. Соединение в форме соли по п. 1 или 2, где соединение 1 представляет собой соль янтарной кислоты ("сукцинат соединения 1").

4. Кристаллическая твердая форма соединения 2:



5. Твердая форма по п. 4, где твердая форма представляет собой твердую форму G сукцината (S)-5-(циклобутоксид-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)-(циклопропил)метанона ("соединения 2").

6. Твердая форма по п. 4 или 5, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 15,3 и 38,8.

7. Твердая форма по любому одному из пп. 4-6, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8.

8. Твердая форма по любому одному из пп. 4-7, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$) 4,4, 6,8, 9,1, 13,1, 15,3, 16,1, 19,6, 36,6 и 38,8, соответствующих межатомному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$) 20,1, 13,0, 9,7, 6,8, 5,8, 5,5, 4,5, 2,5 и 2,3 (соответственно).

9. Твердая форма по любому одному из пп. 4-8, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$):

169

6,8

7,7

8,7

9,1

10,5

11,1

11,8

13,1

13,9

14,9

15,3

16,1

16,6

16,9

17,4

18,0

18,2

18,9

19,2

19,6

20,0

20,7

21,1

21,6

21,8

22,1

22,5

23,0

23,5

24,5

25,3

25,8

26,2

26,8

27,5

170

27,9

28,4

28,7

29,1

29,9

31,0

32,7

33,3

34,0

35,2

36,1

36,6

38,8

10. Твердая форма по любому одному из пп. 4-9, где твердая форма G соединения 2 характеризуется порошковой рентгенограммой, имеющей дифракционные пики при углах ($2\theta \pm 0,2$), соответствующих межatomному расстоянию (ангстрем $\pm 0,2$):

2 тета	межatomное расстояние
4,4	20,1
6,8	13,0
7,7	11,4
8,7	10,1
9,1	9,7
10,5	8,4
11,1	7,9
11,8	7,5
13,1	6,8
13,9	6,4
14,9	5,9
15,3	5,8
16,1	5,5
16,6	5,3
16,9	5,2
17,4	5,1
18,0	4,9
18,2	4,9

18,9	4,7
19,2	4,6
19,6	4,5
20,0	4,4
20,7	4,3
21,1	4,2
21,6	4,1
21,8	4,1
22,1	4,0
22,5	4,0
23,0	3,9
23,5	3,8
24,5	3,6
25,3	3,5
25,8	3,5
26,2	3,4
26,8	3,3
27,5	3,2
27,9	3,2
28,4	3,1
28,7	3,1
29,1	3,1
29,9	3,0
31,0	2,9
32,7	2,7
33,3	2,7
34,0	2,6
35,2	2,6
36,1	2,5
36,6	2,5
38,8	2,3

11. Твердая форма по любому одному из пп. 4-10, где твердая форма G характеризуется эндотермом на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющим минимум при приблизительно 127°C.

12. Твердая форма по любому одному из пп. 4-11, где твердая форма G характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей массы приблизительно 0,2% в диапазоне температур 21-150°C.

13. Твердая форма по любому одному из пп. 4-12, где твердая форма G характеризуется кривой динамической сорбции паров (DVS) с приблизительно 0,76% воды по массе ниже 70% относительной влажности.

14. Фармацевтическая композиция, включающая солевую форму по пп. 1-3 или твердую форму по пп. 4-13 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

15. Фармацевтическая композиция по п. 14, представляющая собой композицию для перорального введения.

16. Способ ингибирования бромодоменов и экстратерминальных доменов (BET), включающий введение субъекту солевой формы по пп. 1-3 или твердой формы по пп. 4-13.

17. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, восприимчивого к ингибированию BET, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, солевой формы по пп. 1-3 или твердой формы по пп. 4-13.

18. Способ по п. 17, где заболевание, нарушение или состояние представляет собой рак.

19. Способ получения твердой формы G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 2"), включающий суспендирование, по меньшей мере, одной формы из формы А, формы В, формы I или формы О соединения 2 в растворителе с получением суспензии и выдерживание суспензии в течение периода времени при условиях, эффективных для генерирования твердой формы G соединения 2.

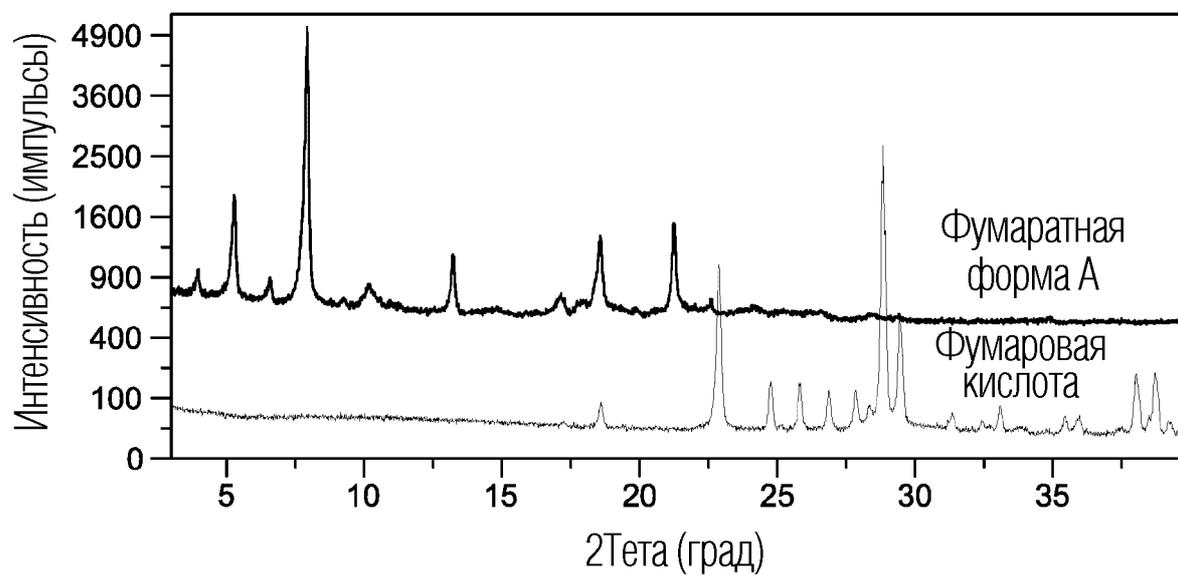
20. Способ по п. 19, где растворитель выбирают из изопропилацетата (IPAc), метилтретбутилового эфира (MTBE), метилизобутилкетона (MIBK), смеси метиленхлорид/метил-третбутиловый эфир (CHCl₃/MTBE).

21. Способ по п. 19 или 20, где суспензию нагревают до максимальной температуры приблизительно 50°C после суспендирования в растворителе.

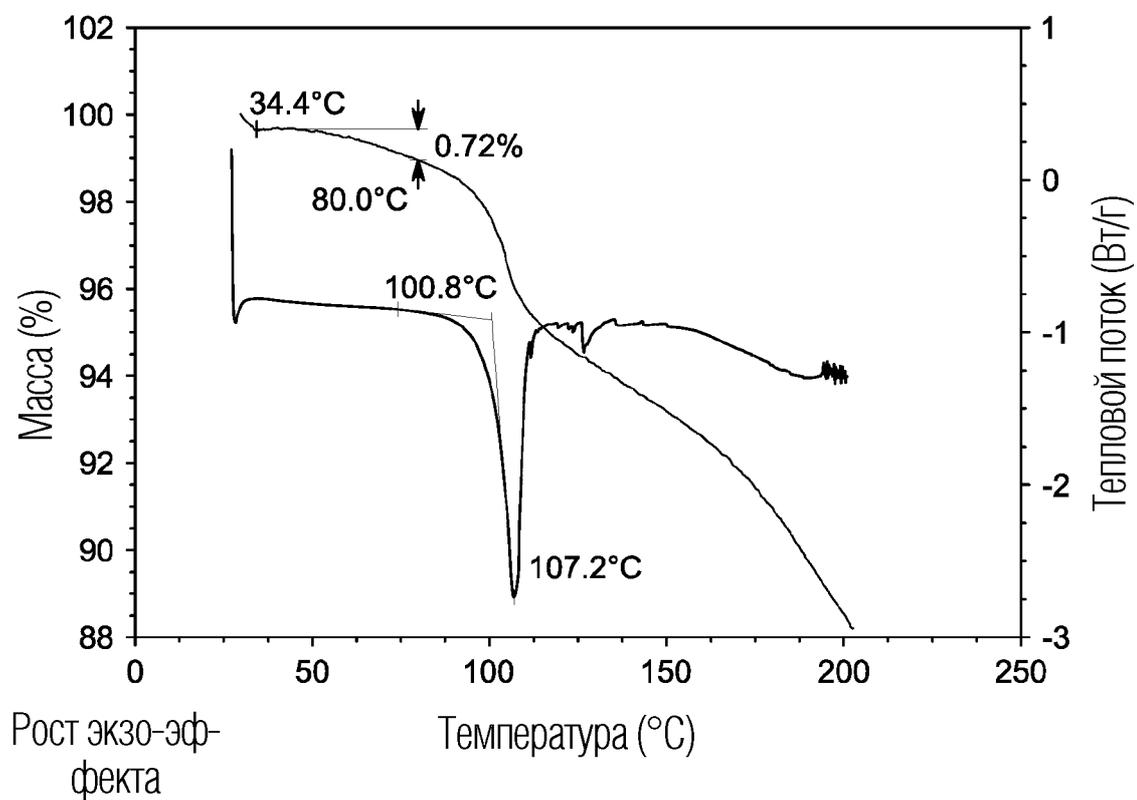
22. Способ по любому одному из пп. 19-21, дополнительно включающий выделение твердой формы G соединения 2 из суспензии.

23. Способ получения твердой формы G сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона ("соединения 2"), включающий фазу контактирования метилтретбутилового эфира, по меньшей мере, с одной формой из формы А, формы В, формы I или формы О соединения 2 в изопропилацетате при условиях, эффективных для генерирования твердой формы G соединения 2.

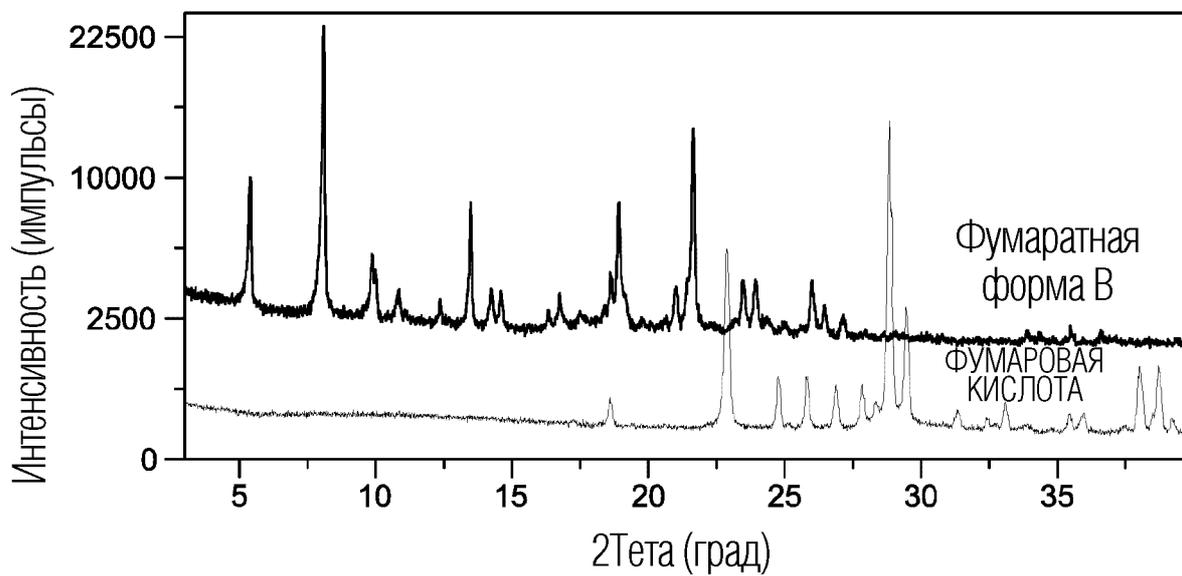
24. Композиция, включающая метилтретбутиловый эфир, изопропилацетат и, по меньшей мере, одну форму из формы А, формы В, формы I или формы О сукцината (S)-(5-циклобутокси-2-метил-6-(1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)(циклопропил)метанона.



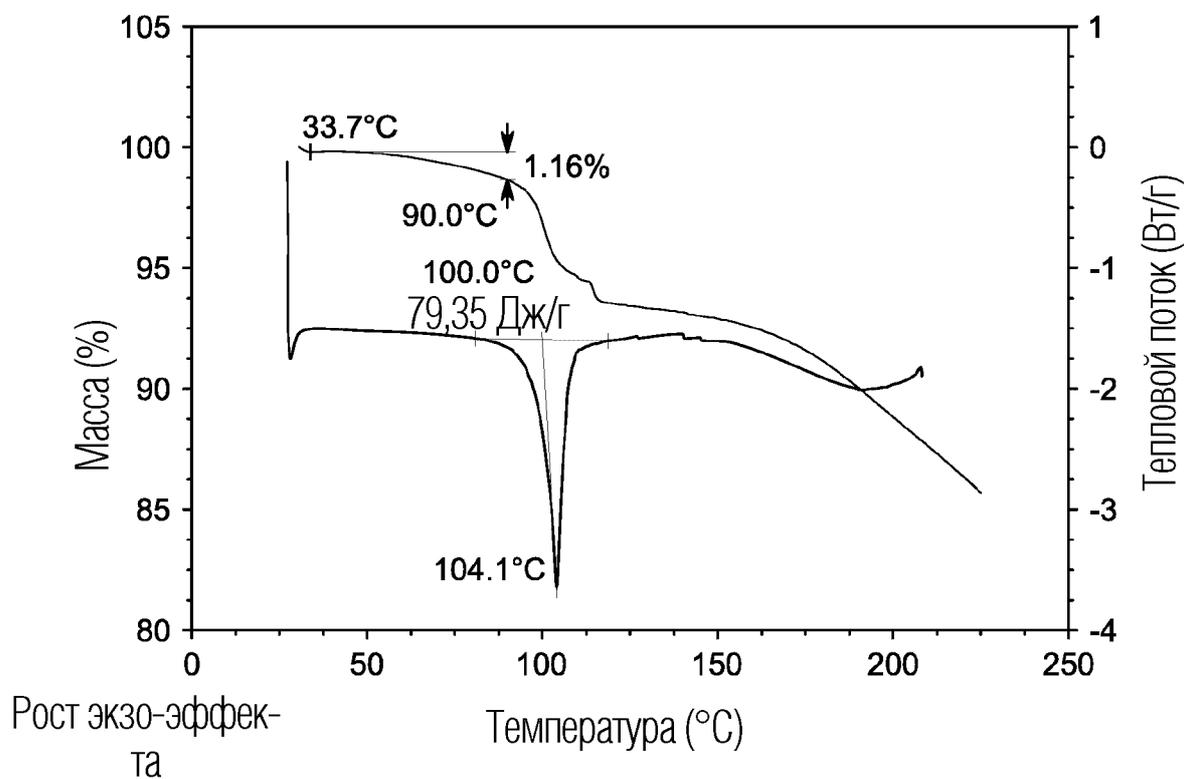
ФИГ. 1



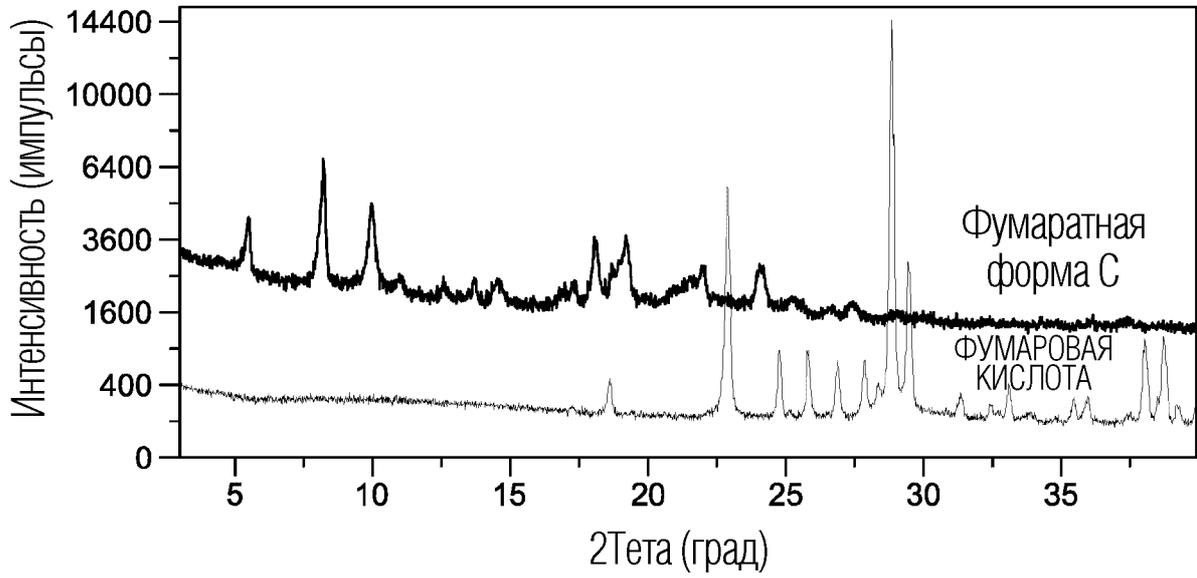
ФИГ. 2



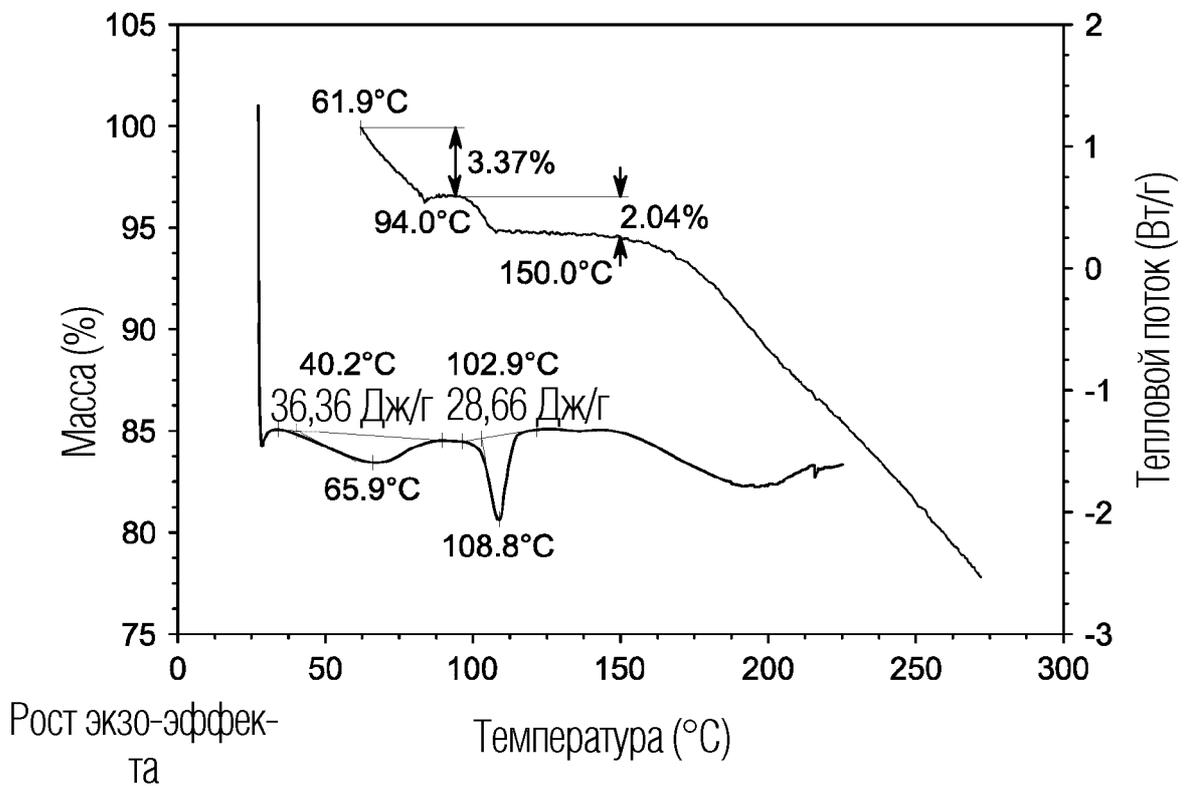
ФИГ. 3



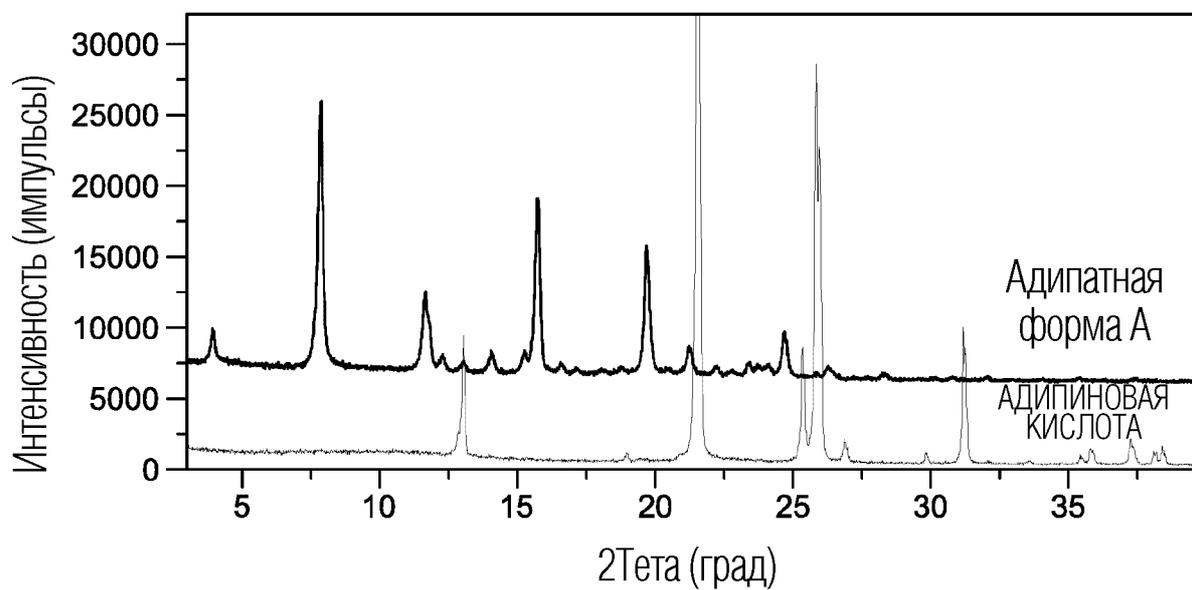
ФИГ. 4



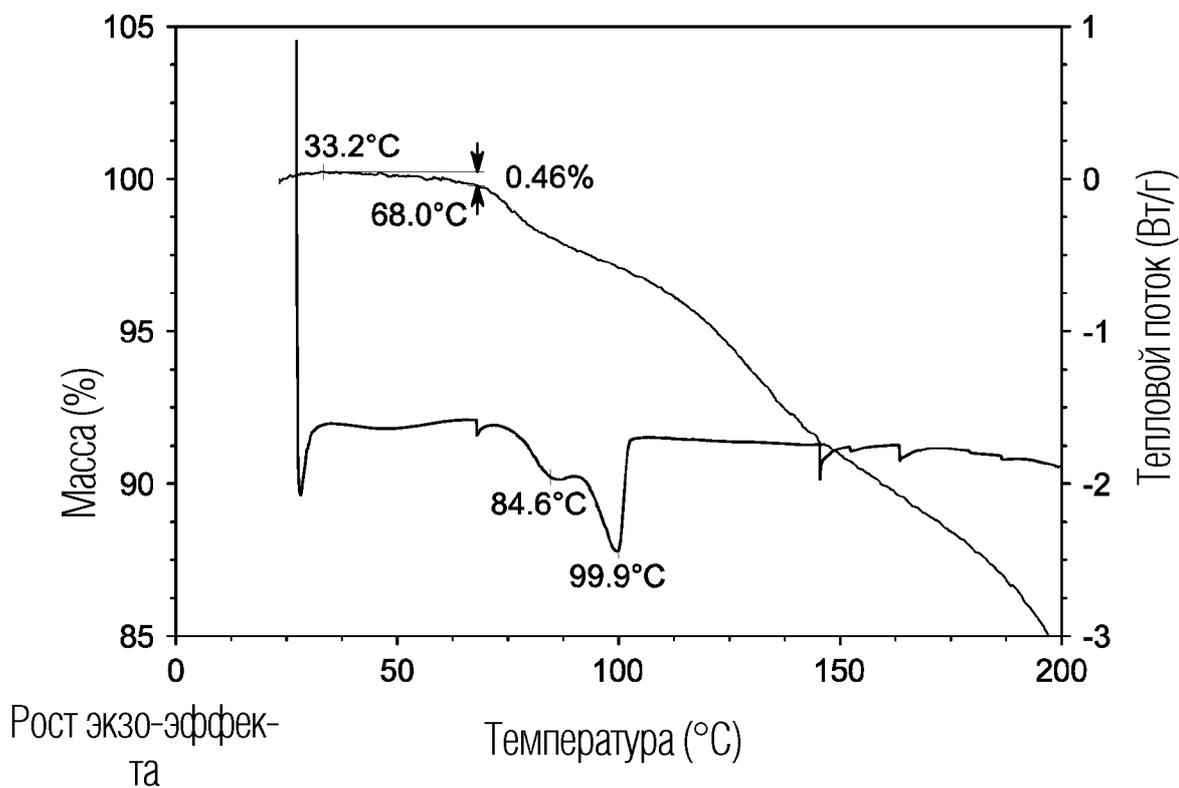
ФИГ. 5



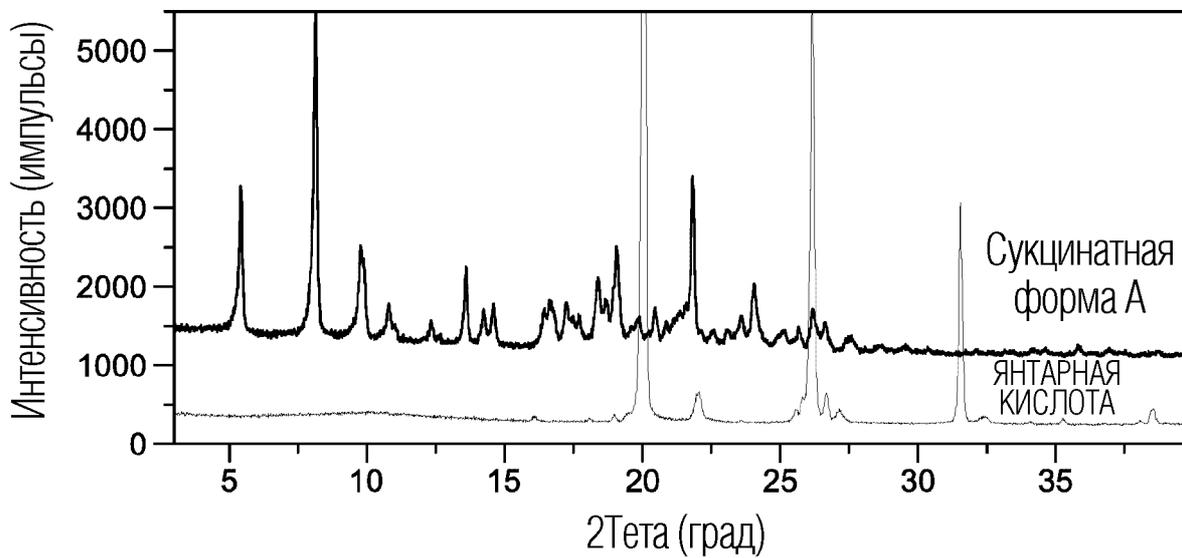
ФИГ. 6



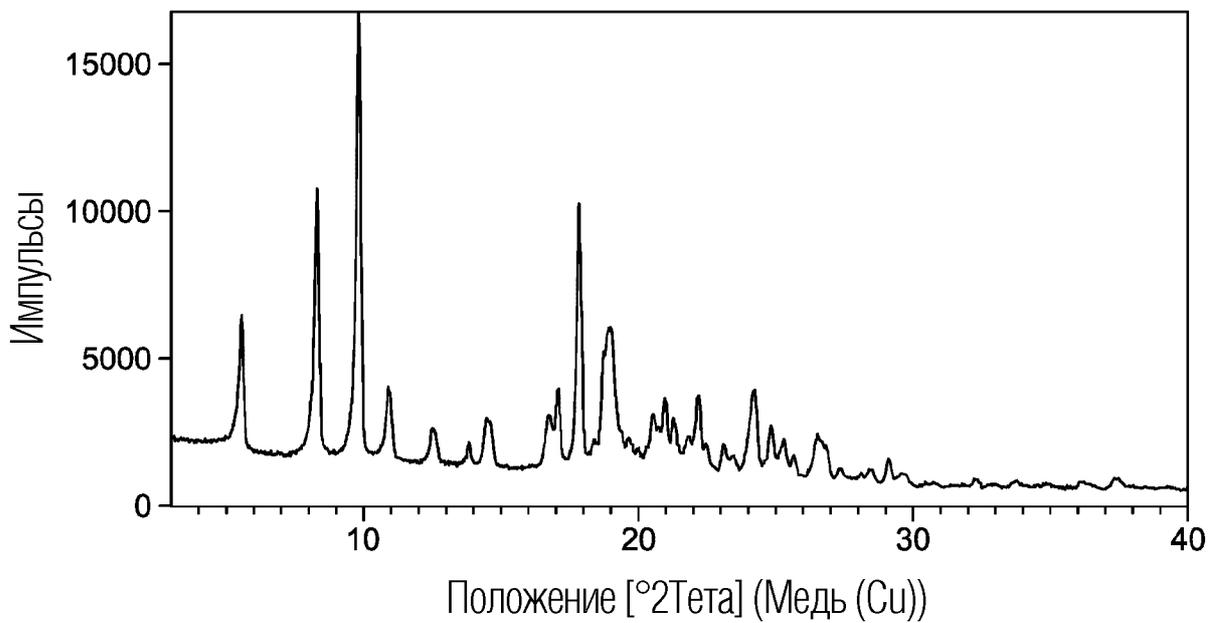
ФИГ. 7



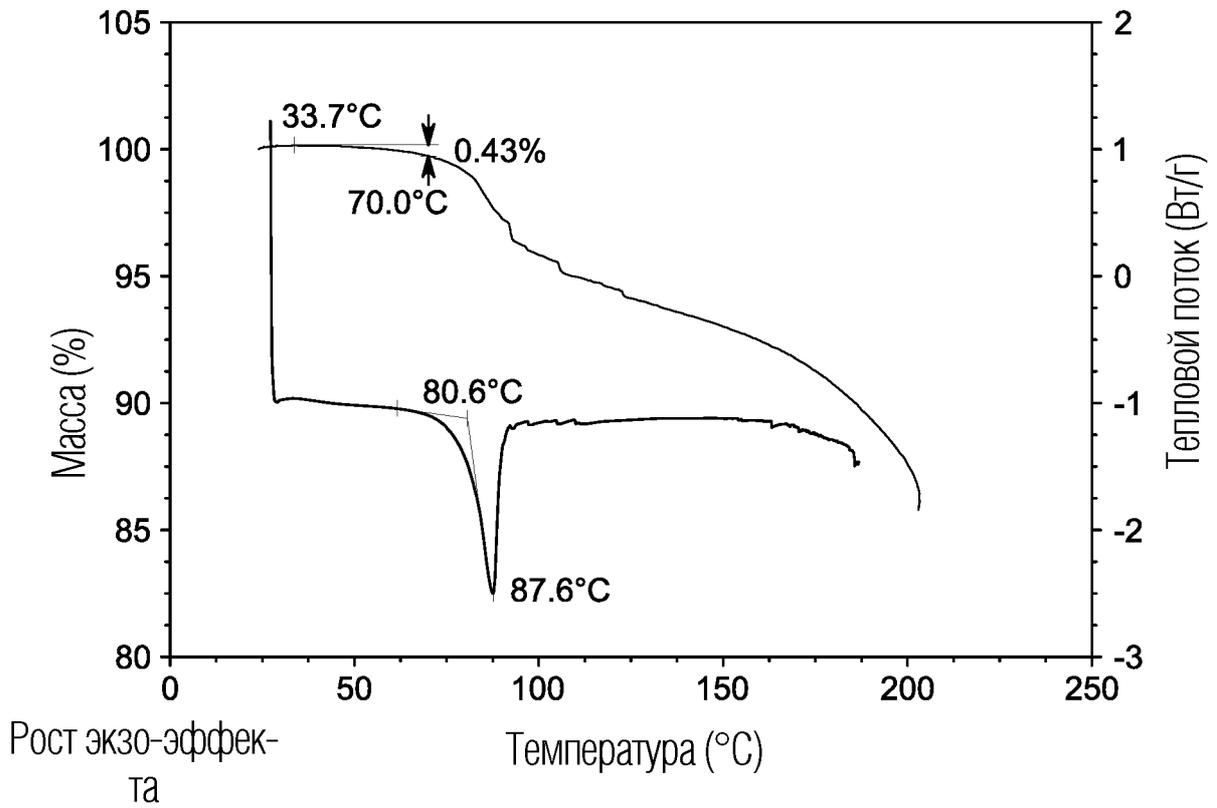
ФИГ. 8



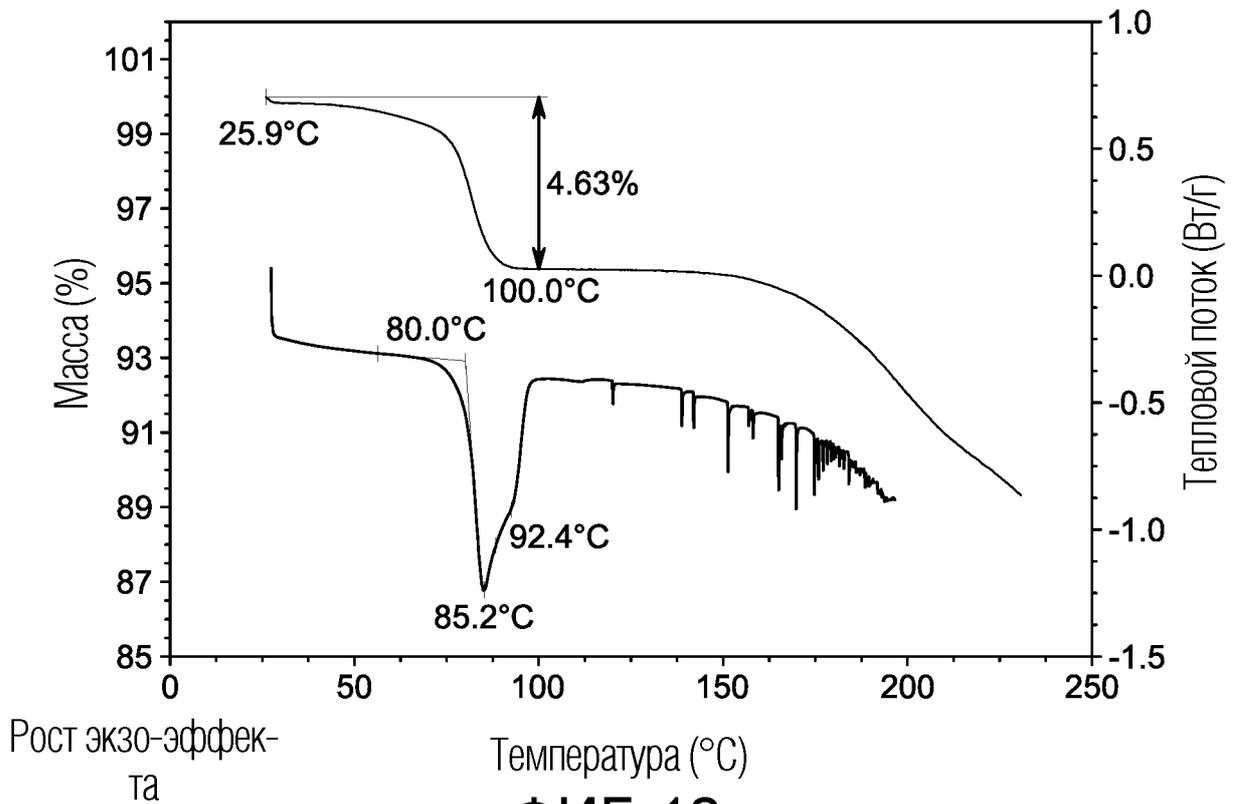
ФИГ. 9



ФИГ. 10

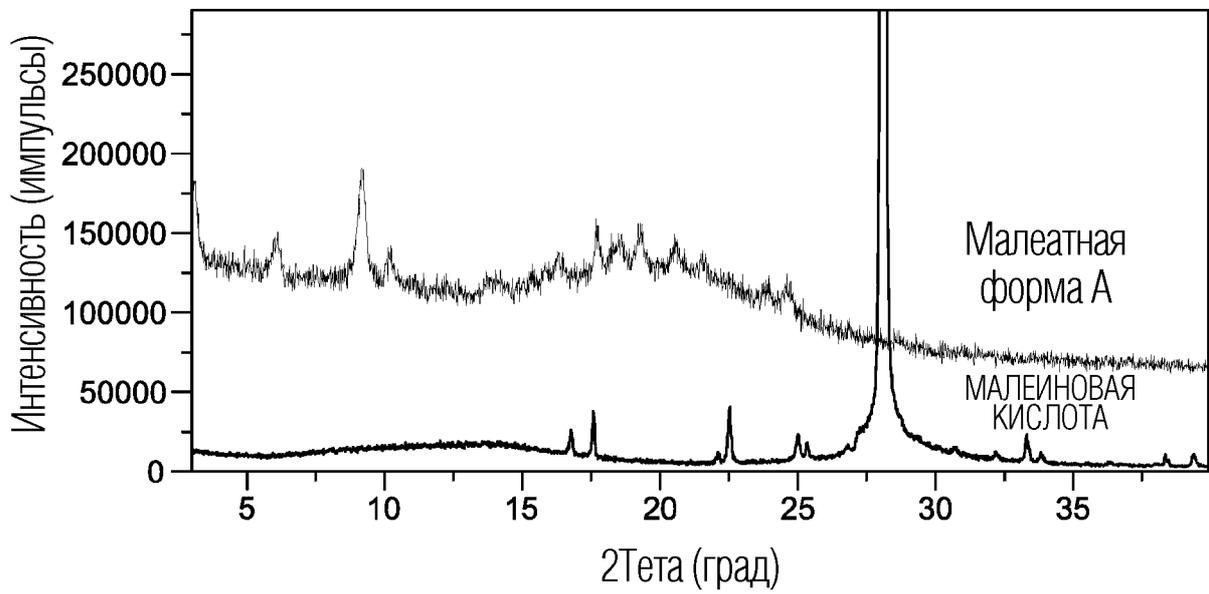


ФИГ. 11

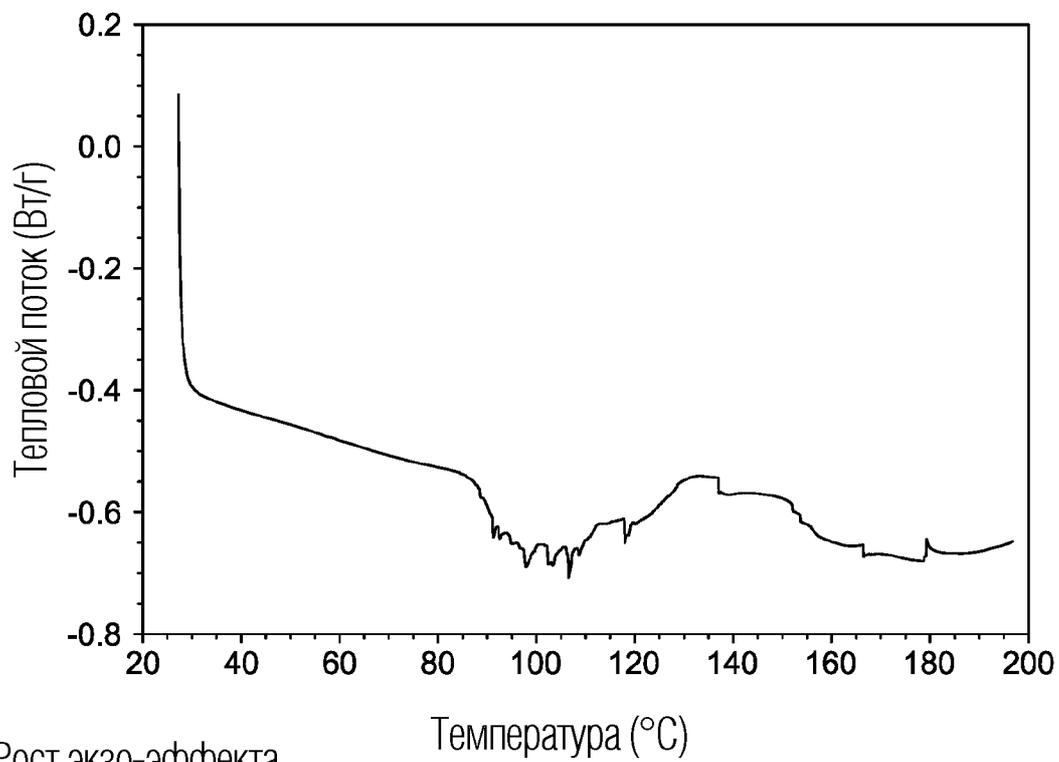


ФИГ. 12

7/54



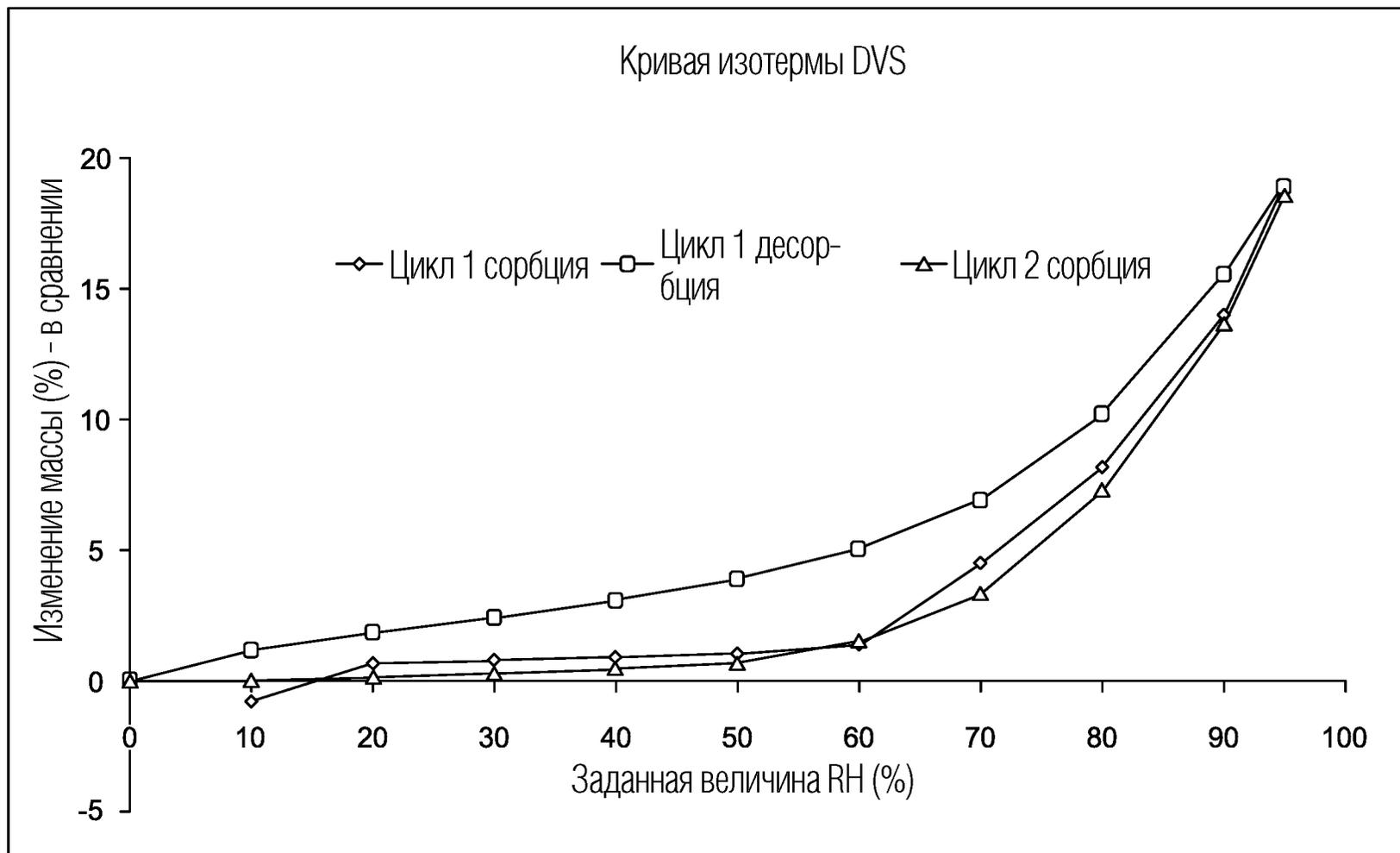
ФИГ. 13



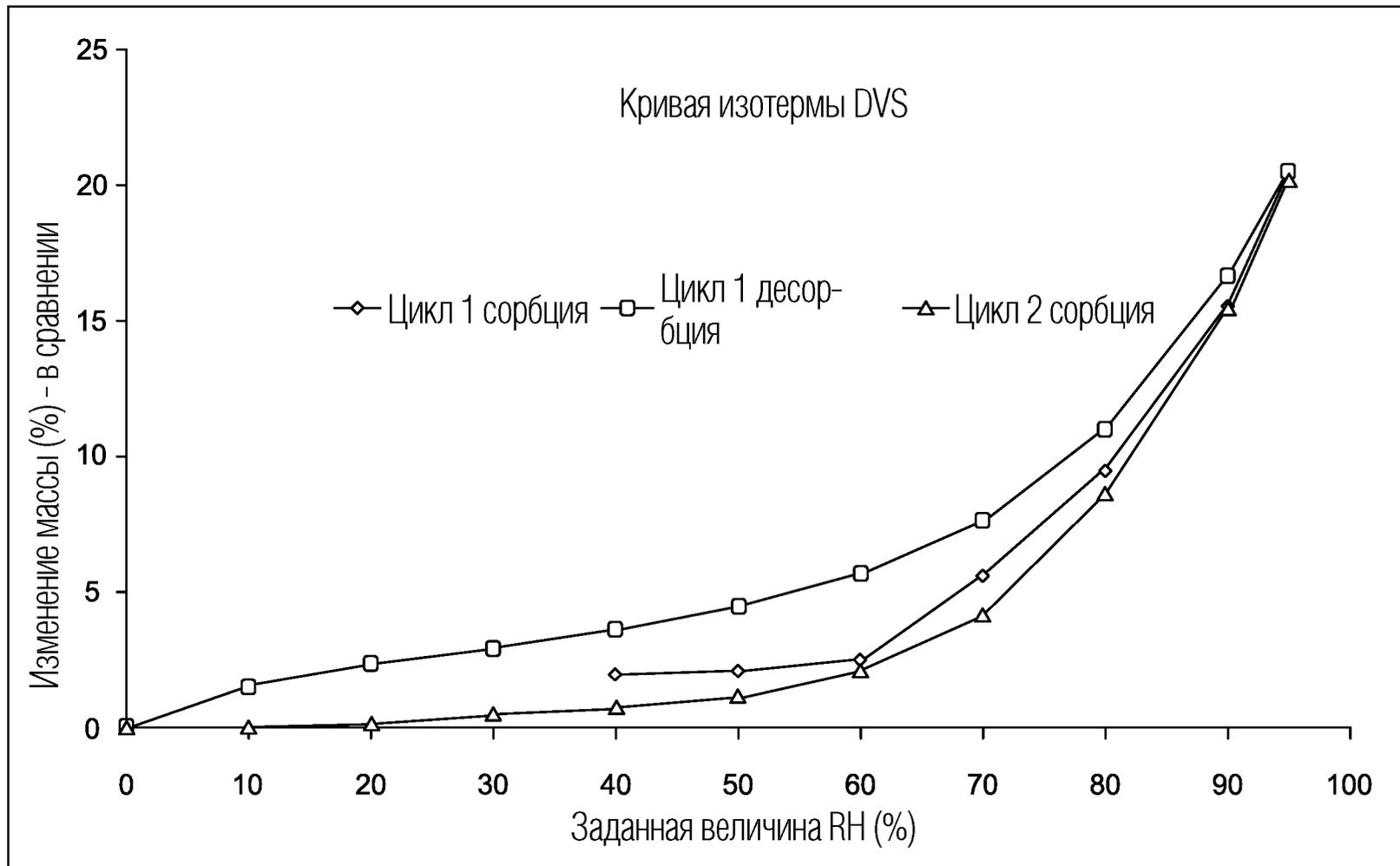
Рост экзо-эффекта

Температура (°C)

ФИГ. 14

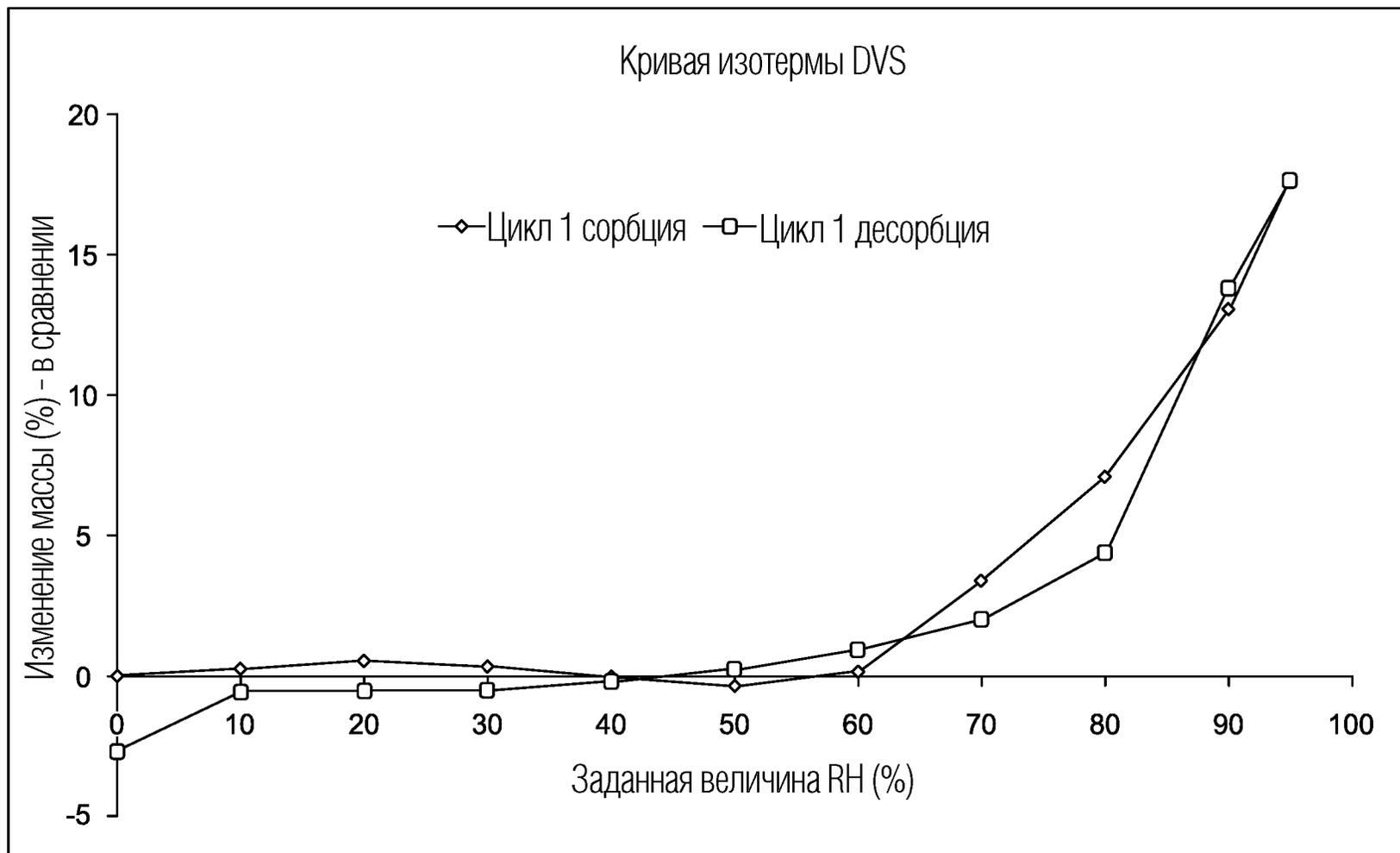


ФИГ. 15



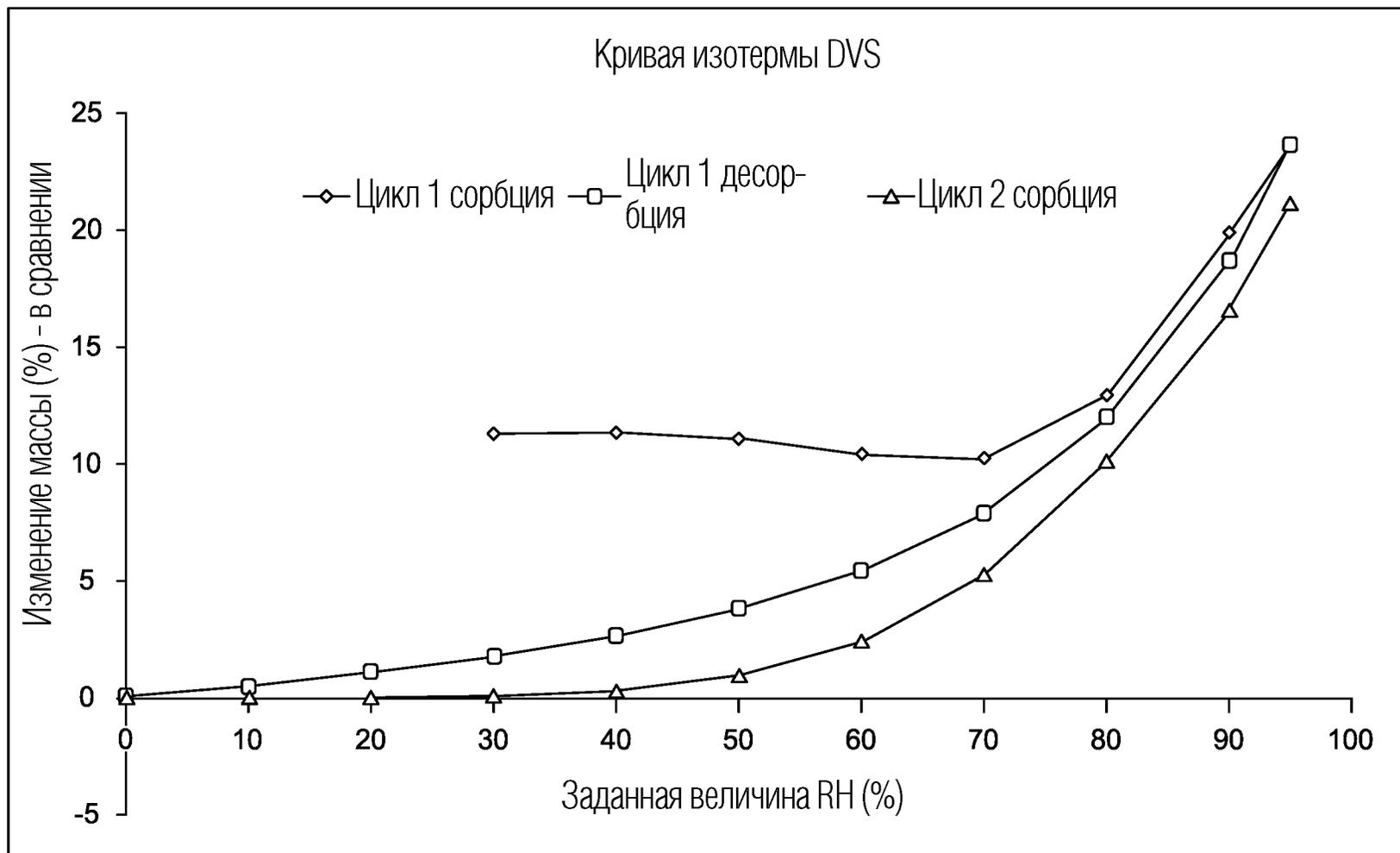
9/54

ФИГ. 16

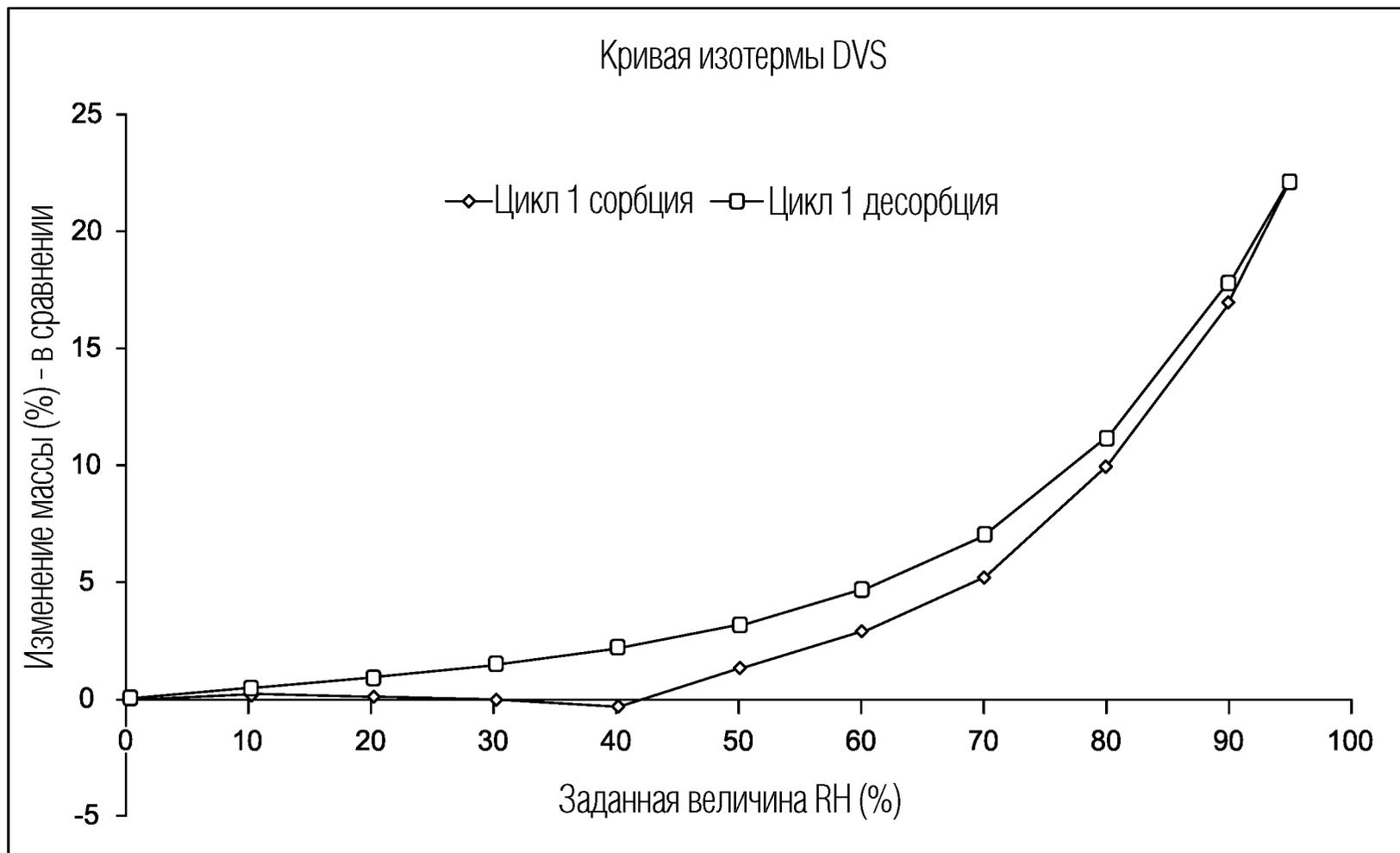


10/54

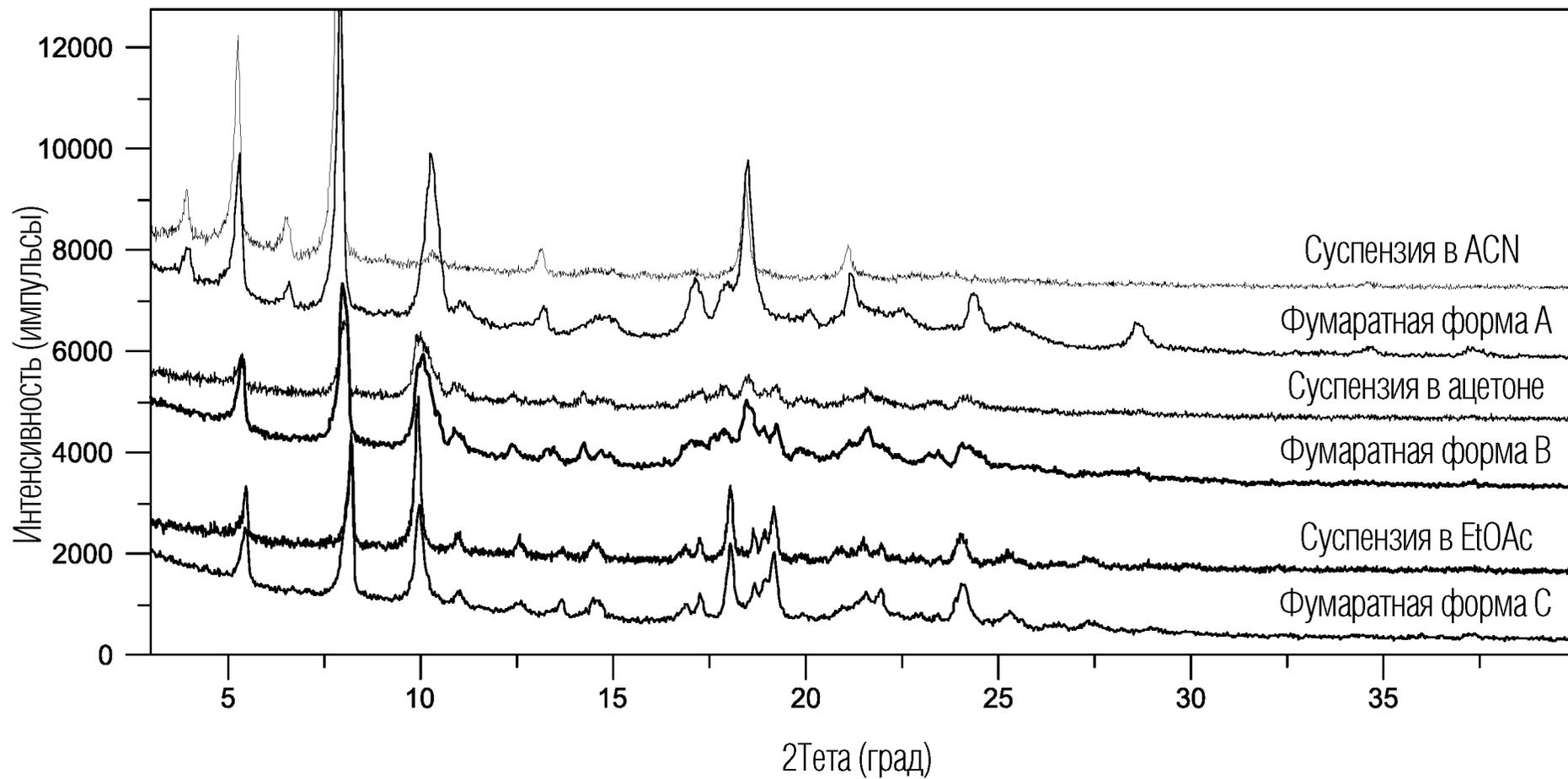
ФИГ. 17



ФИГ. 18

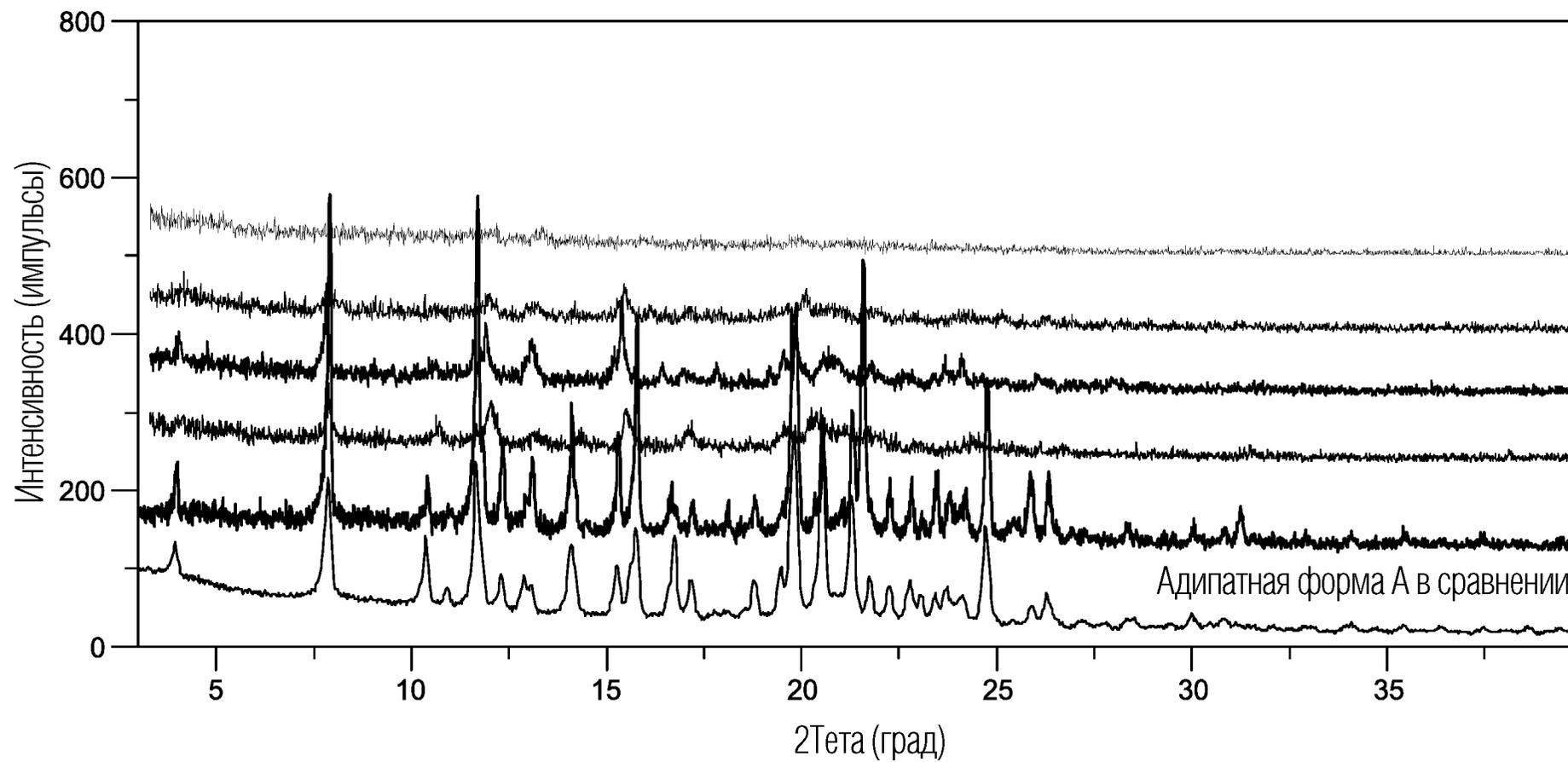


ФИГ. 19



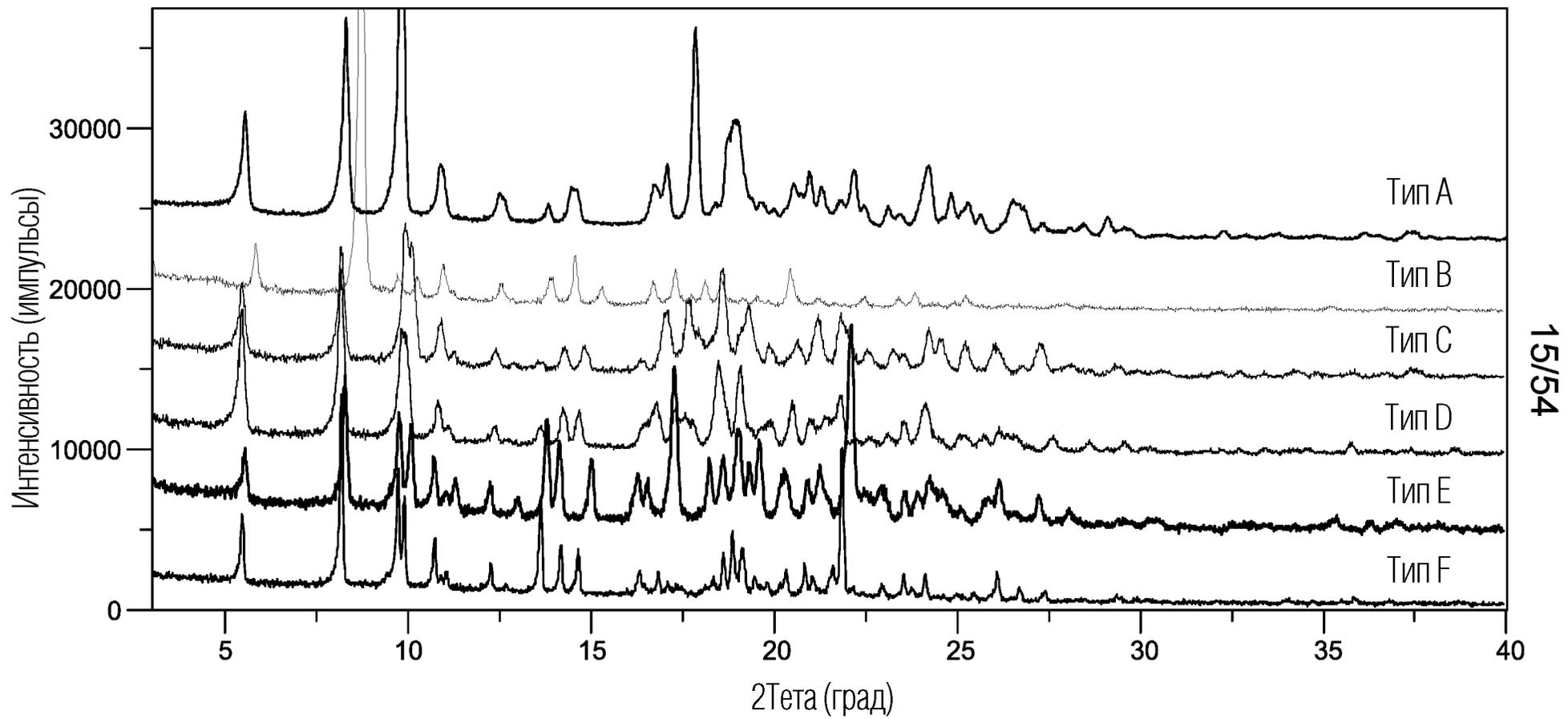
13/54

ФИГ. 20

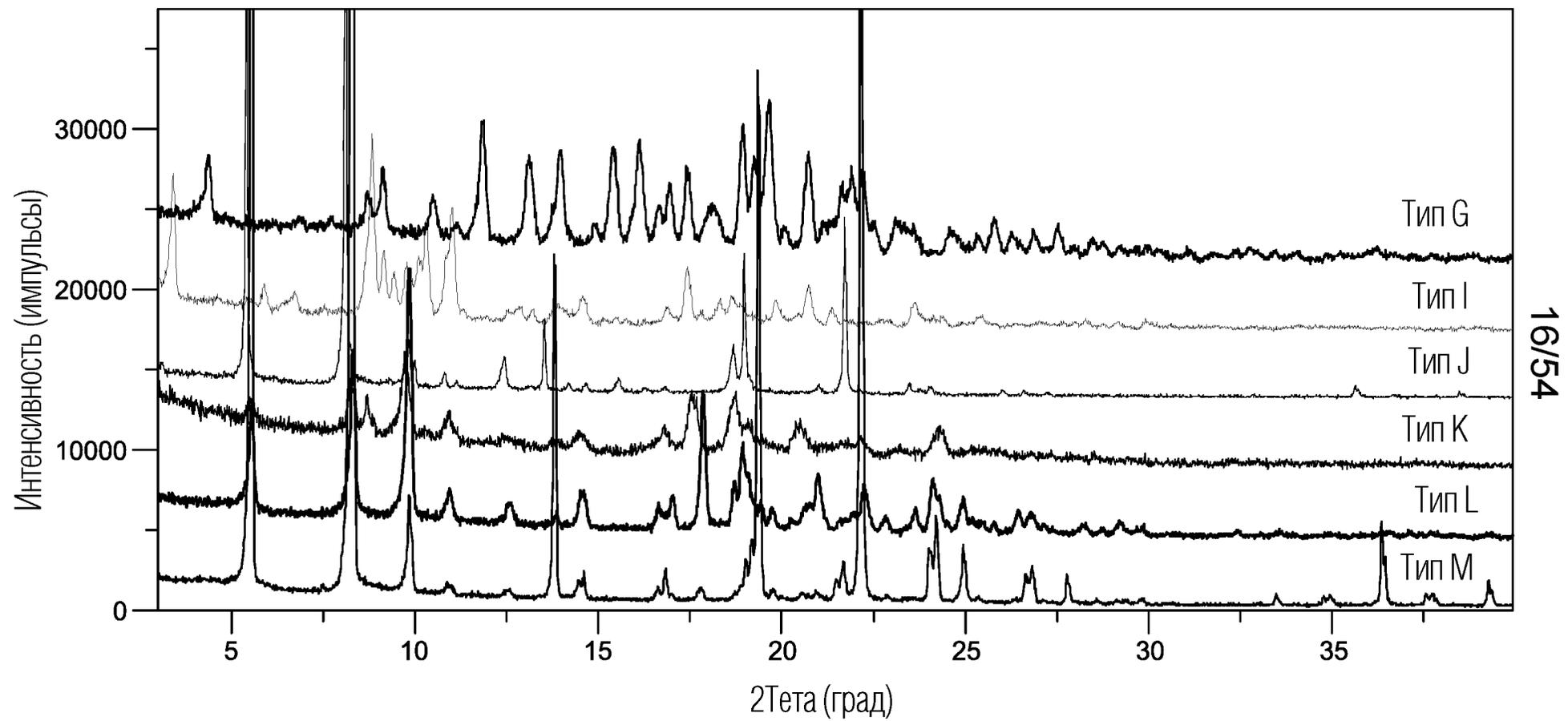


14/54

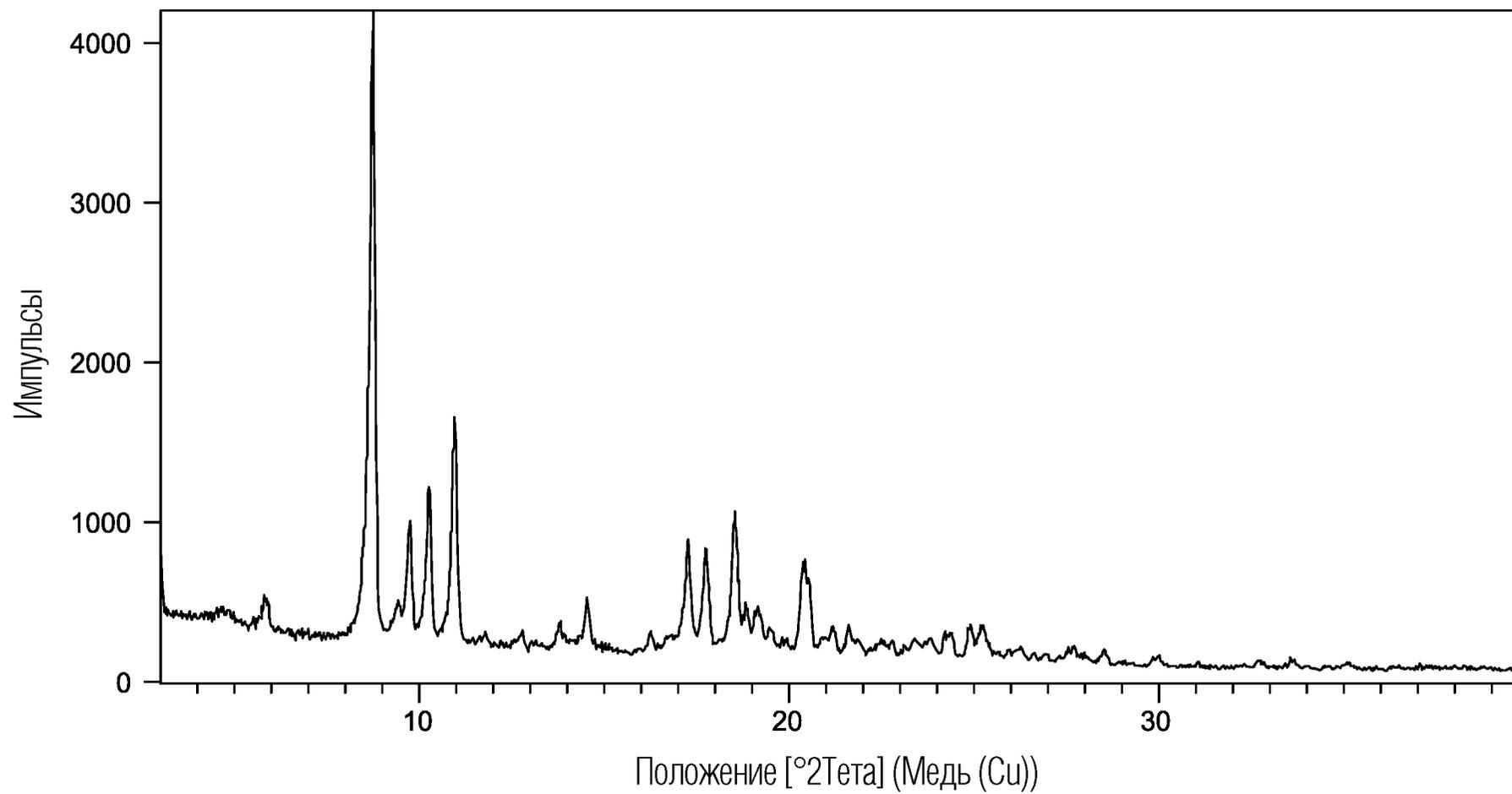
ФИГ. 21



ФИГ. 22

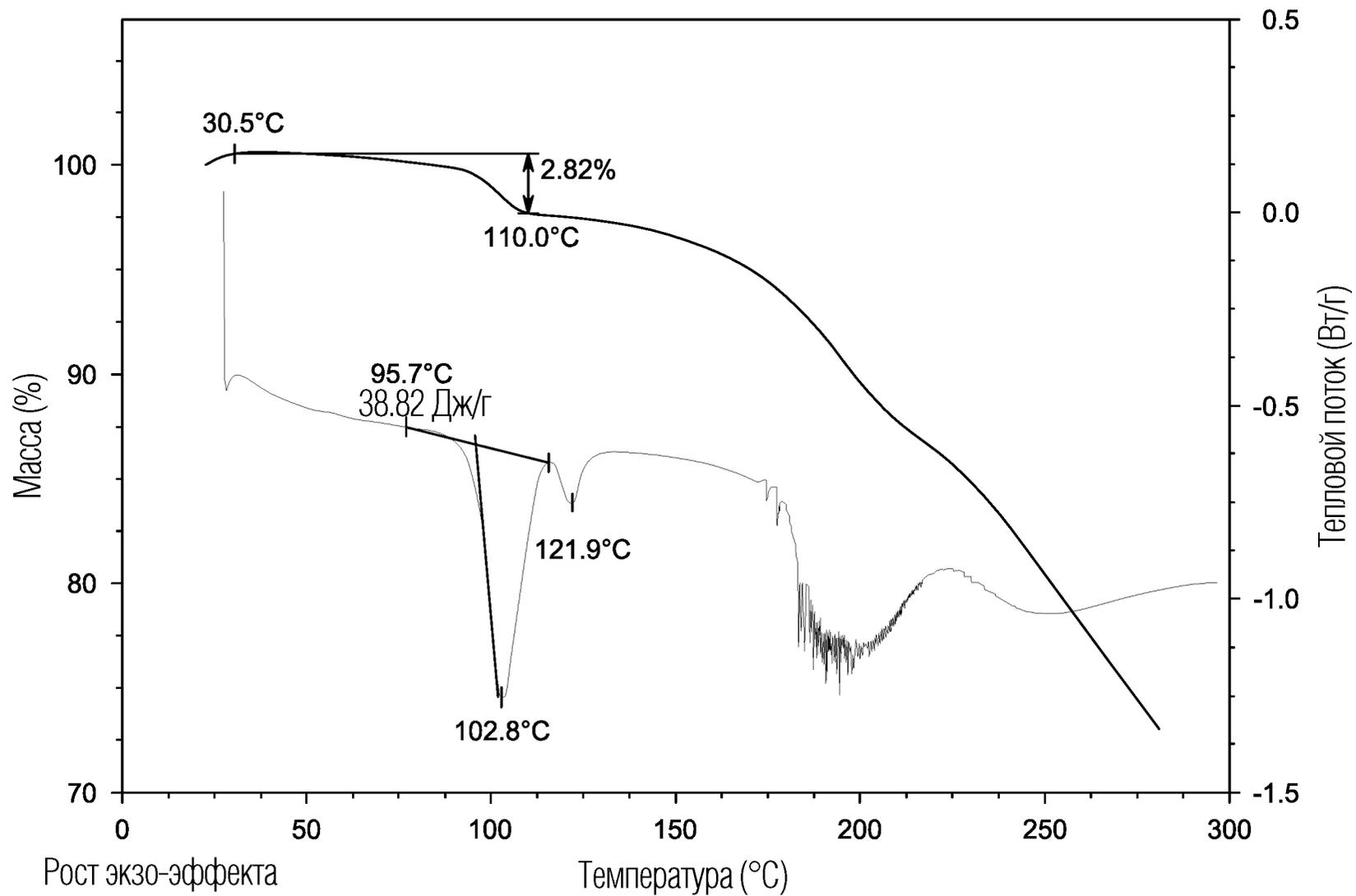


ФИГ. 23

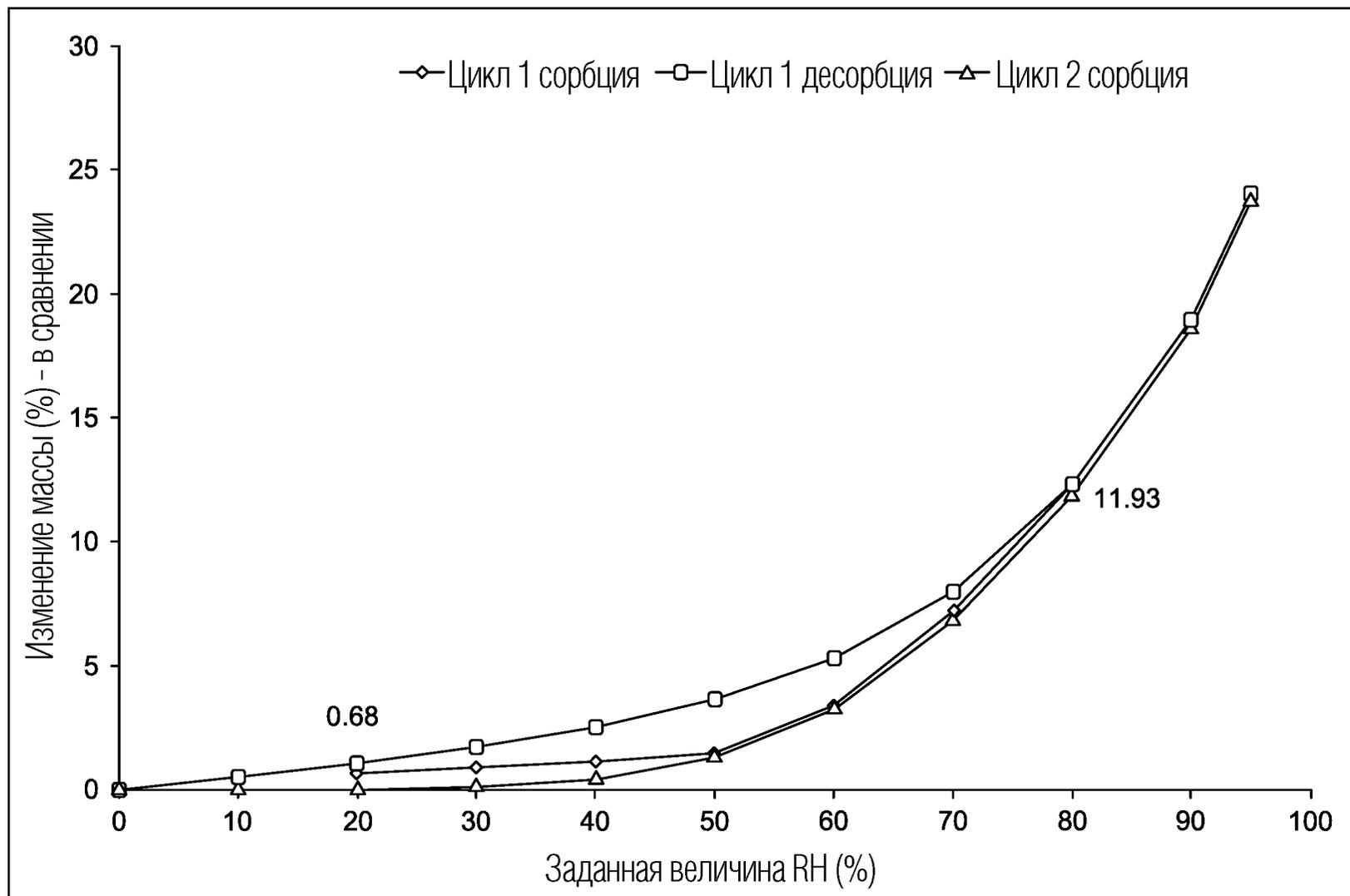


17/54

ФИГ. 24

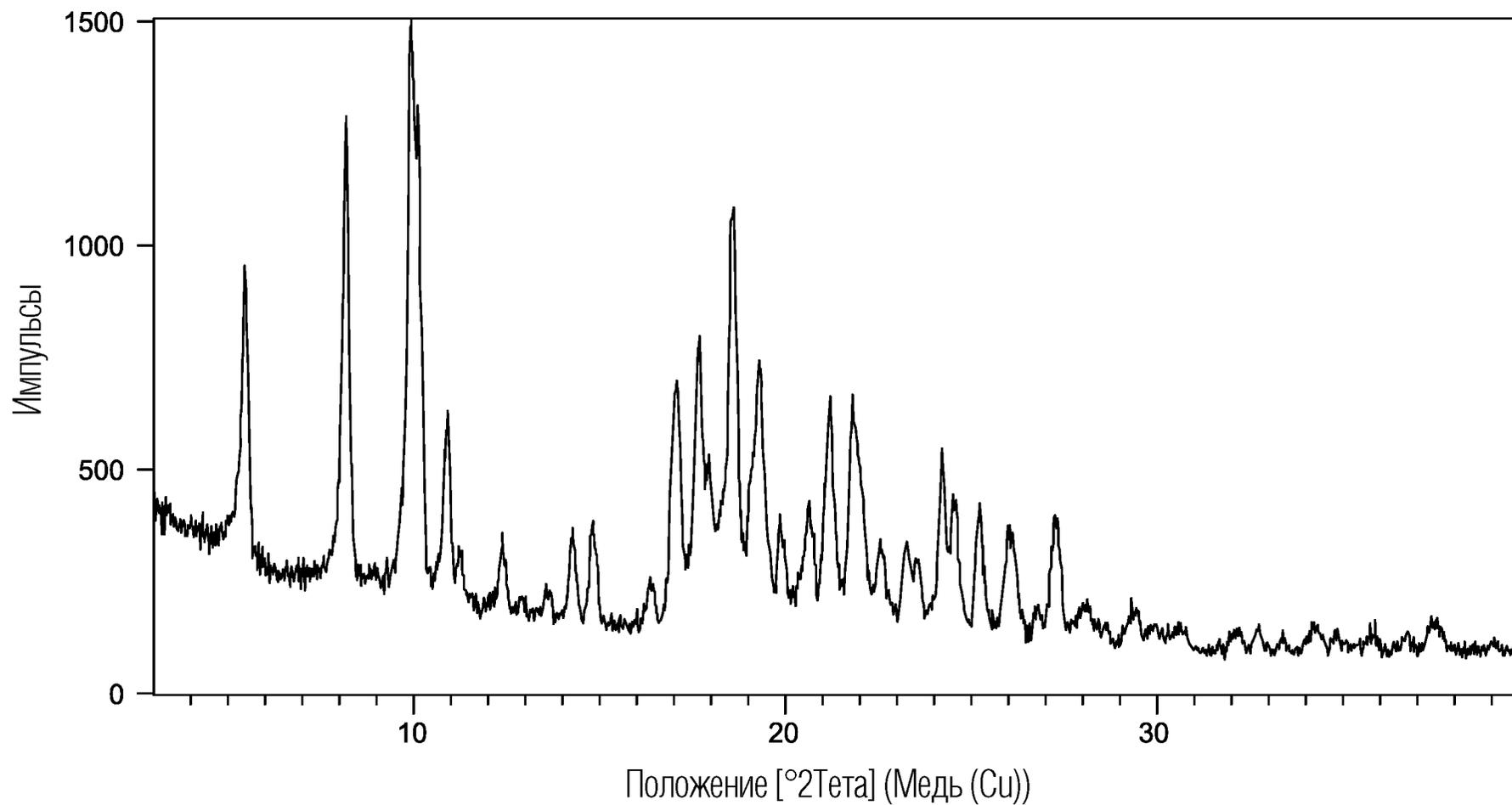


ФИГ. 25

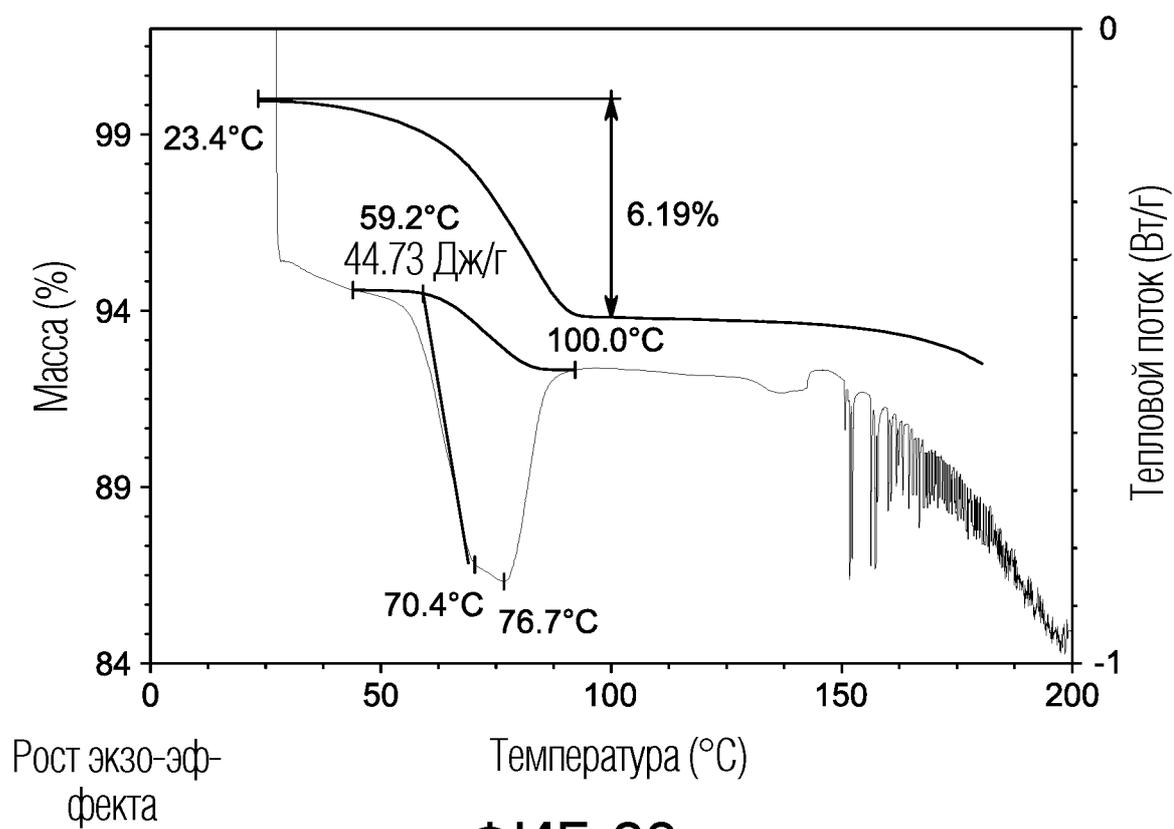


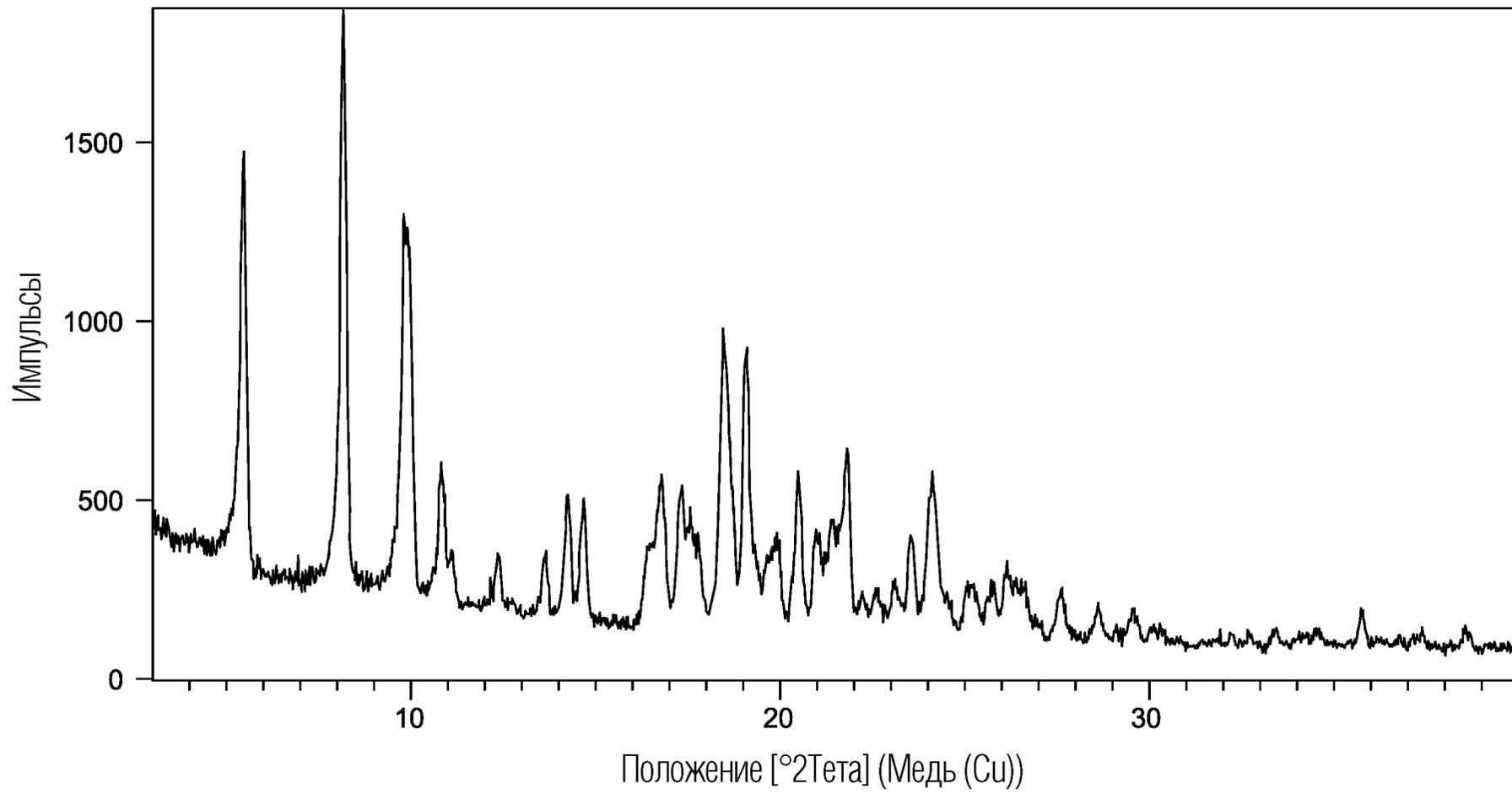
19/54

ФИГ. 26



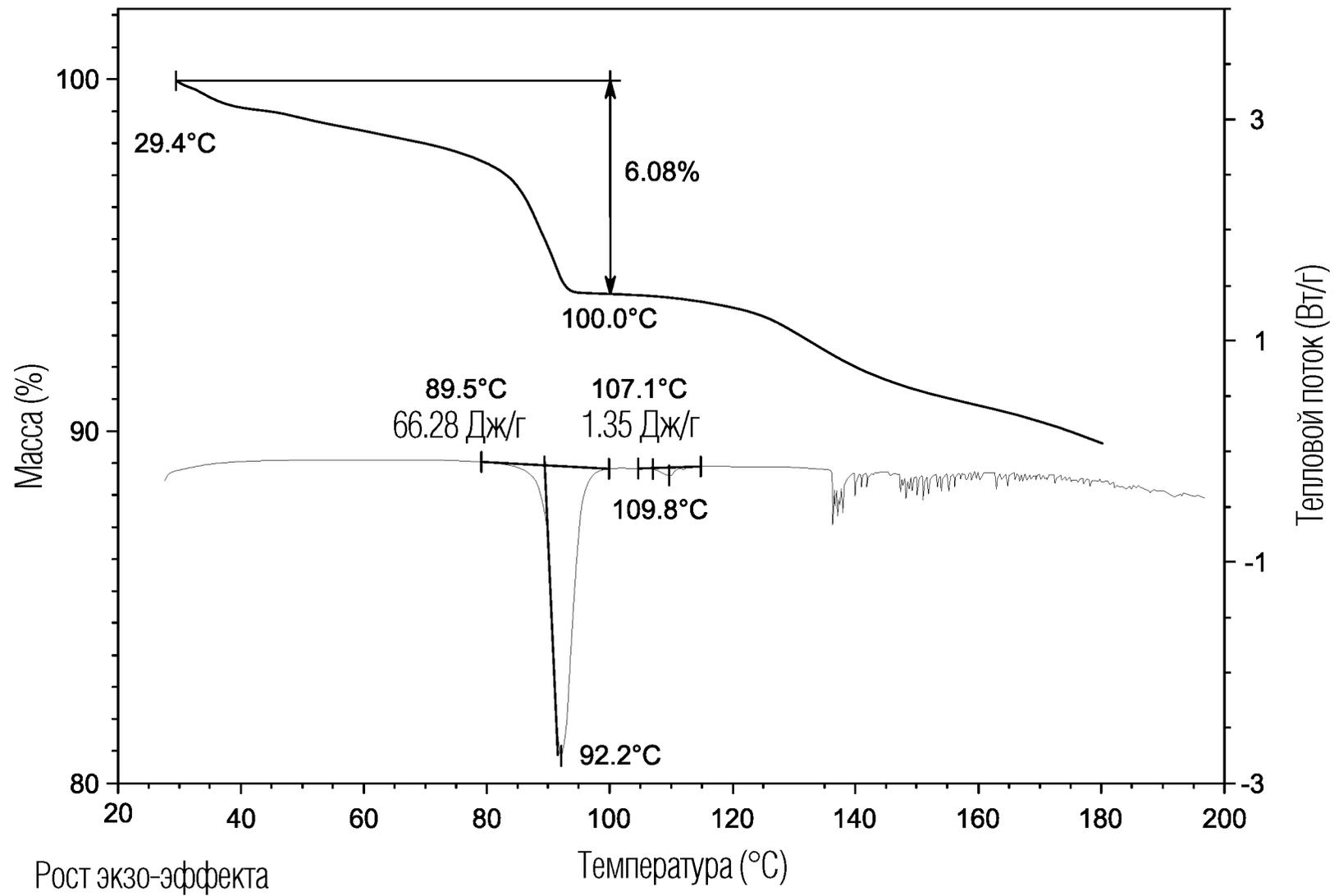
ФИГ. 27



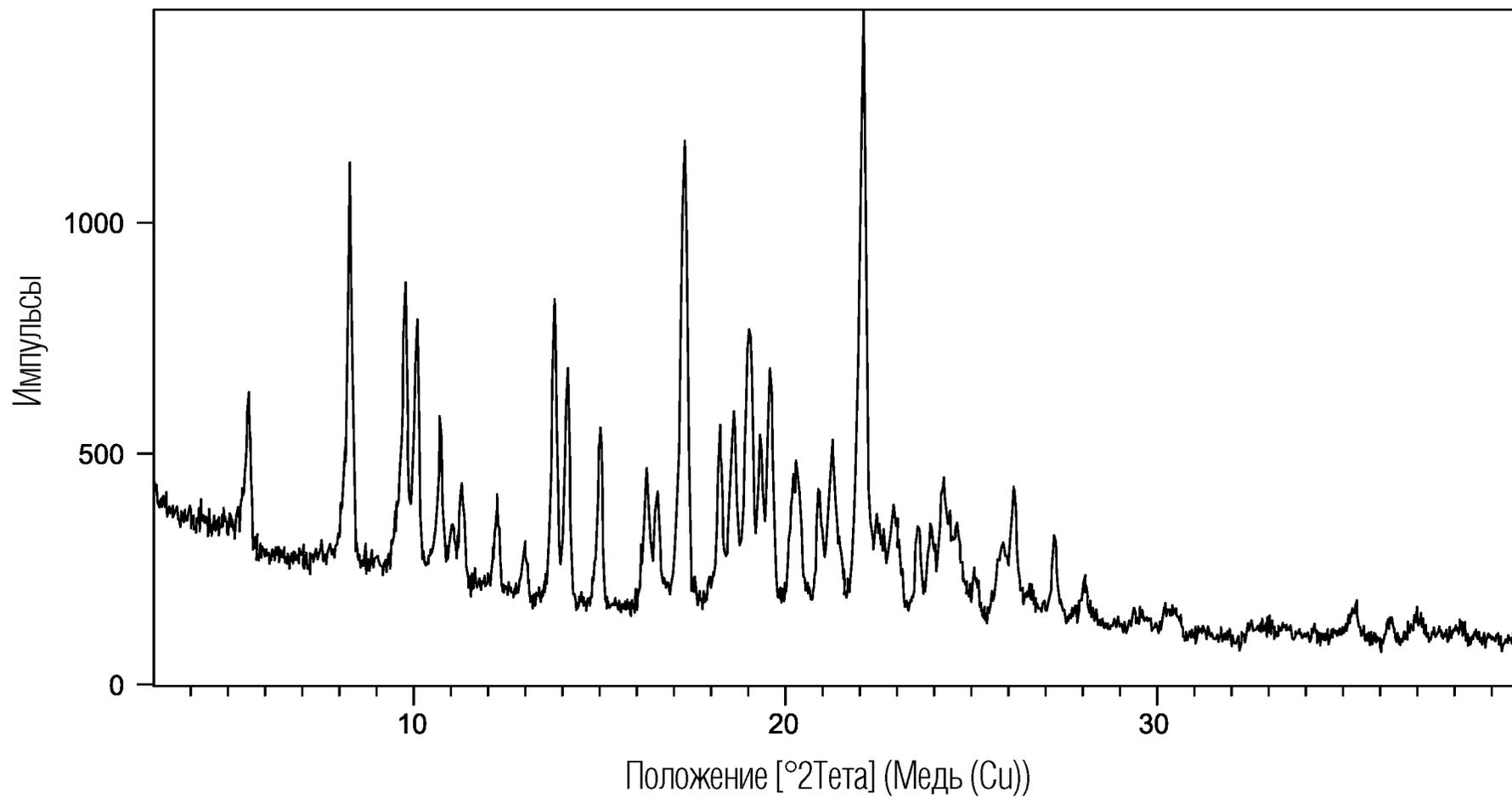


22/54

ФИГ. 29

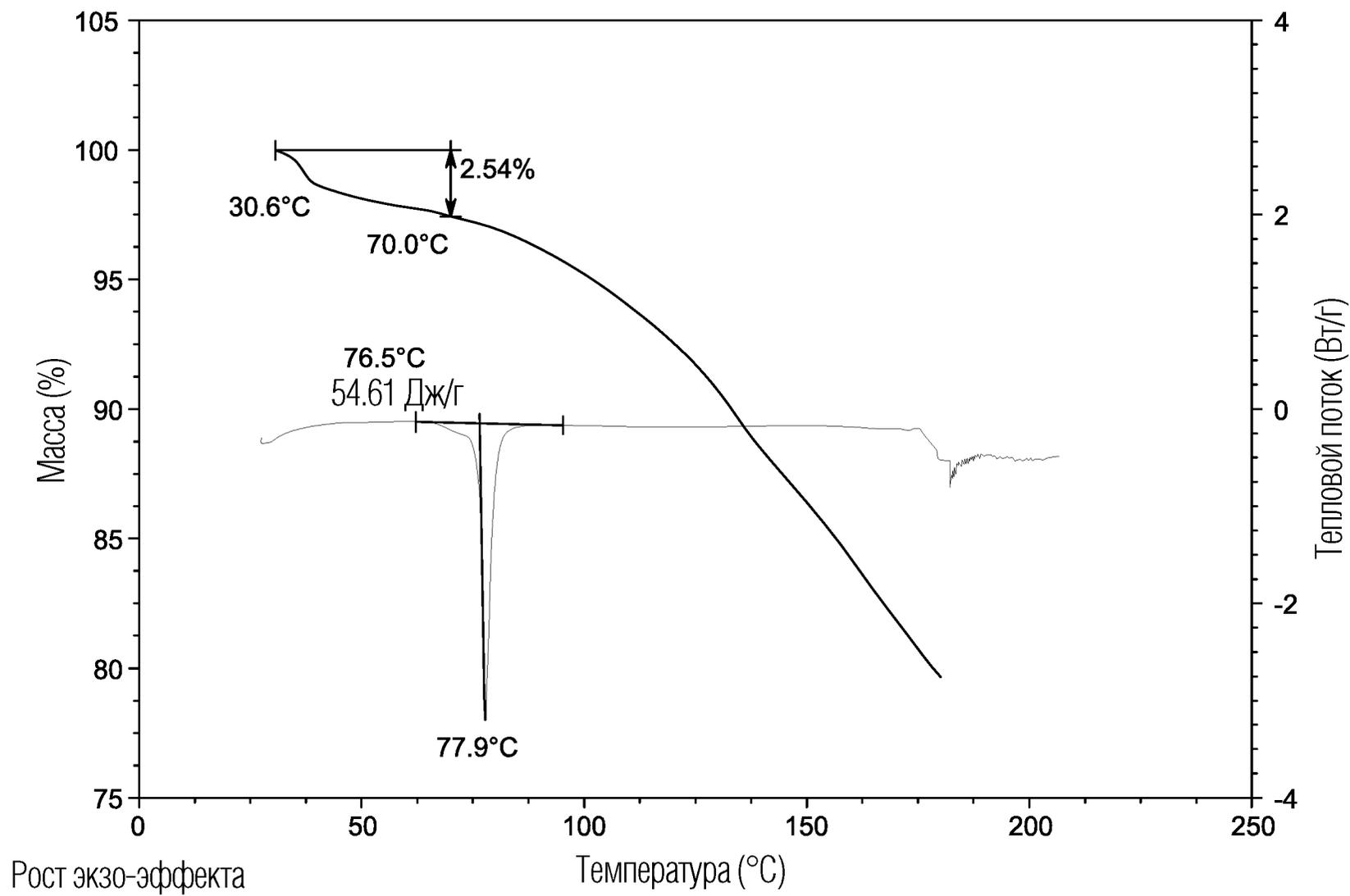


ФИГ. 30



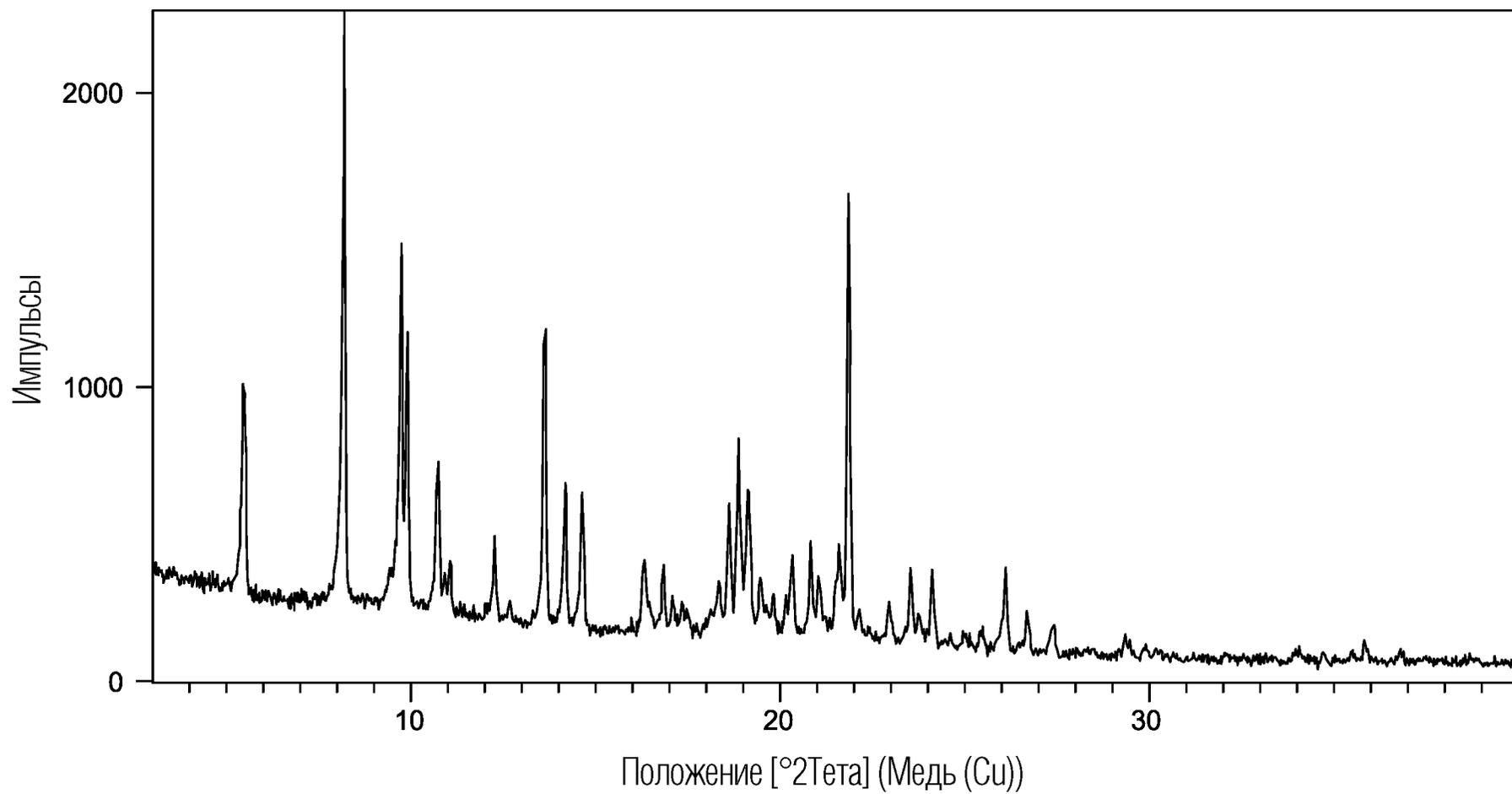
24/54

ФИГ. 31



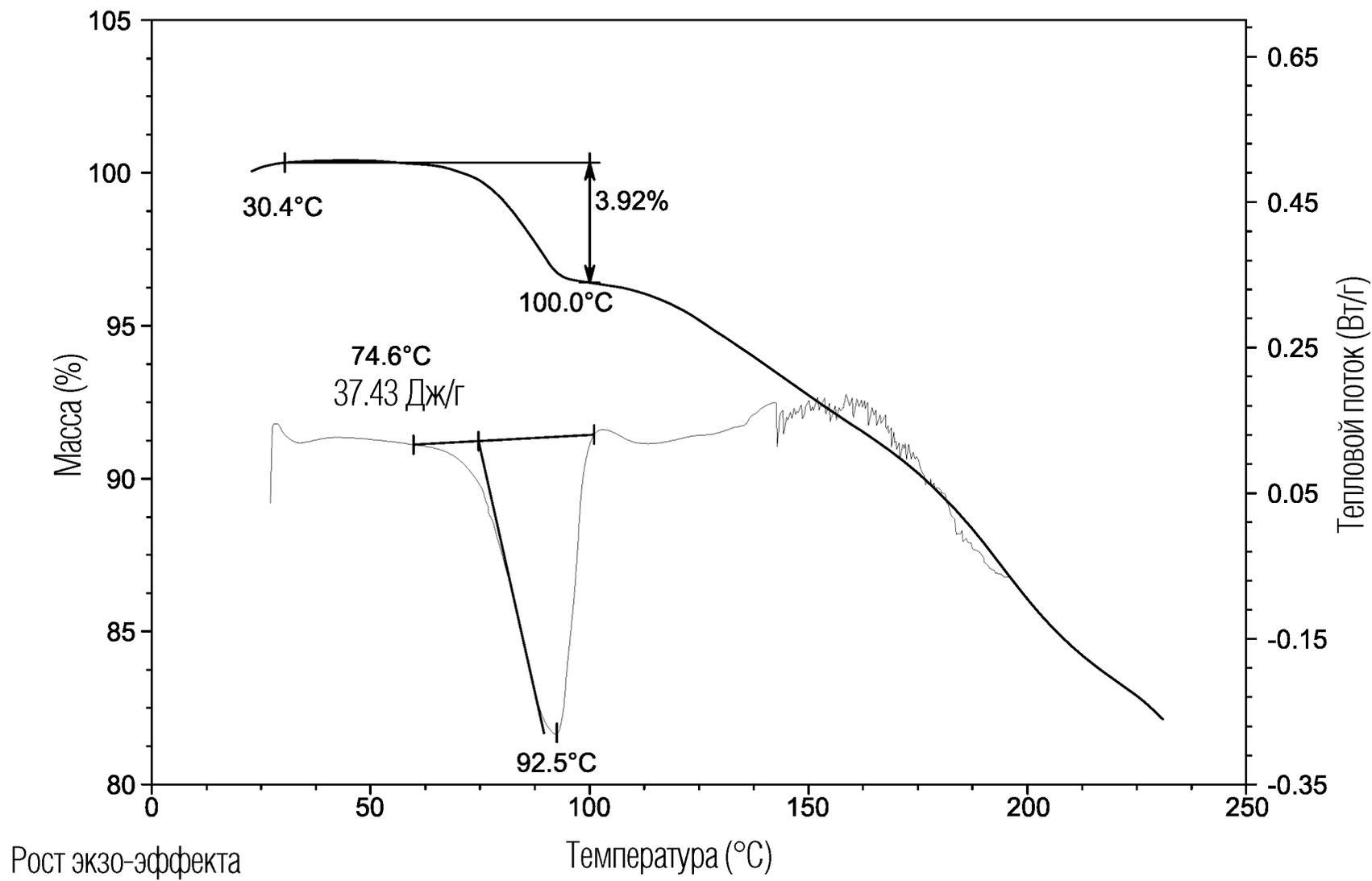
25/54

ФИГ. 32

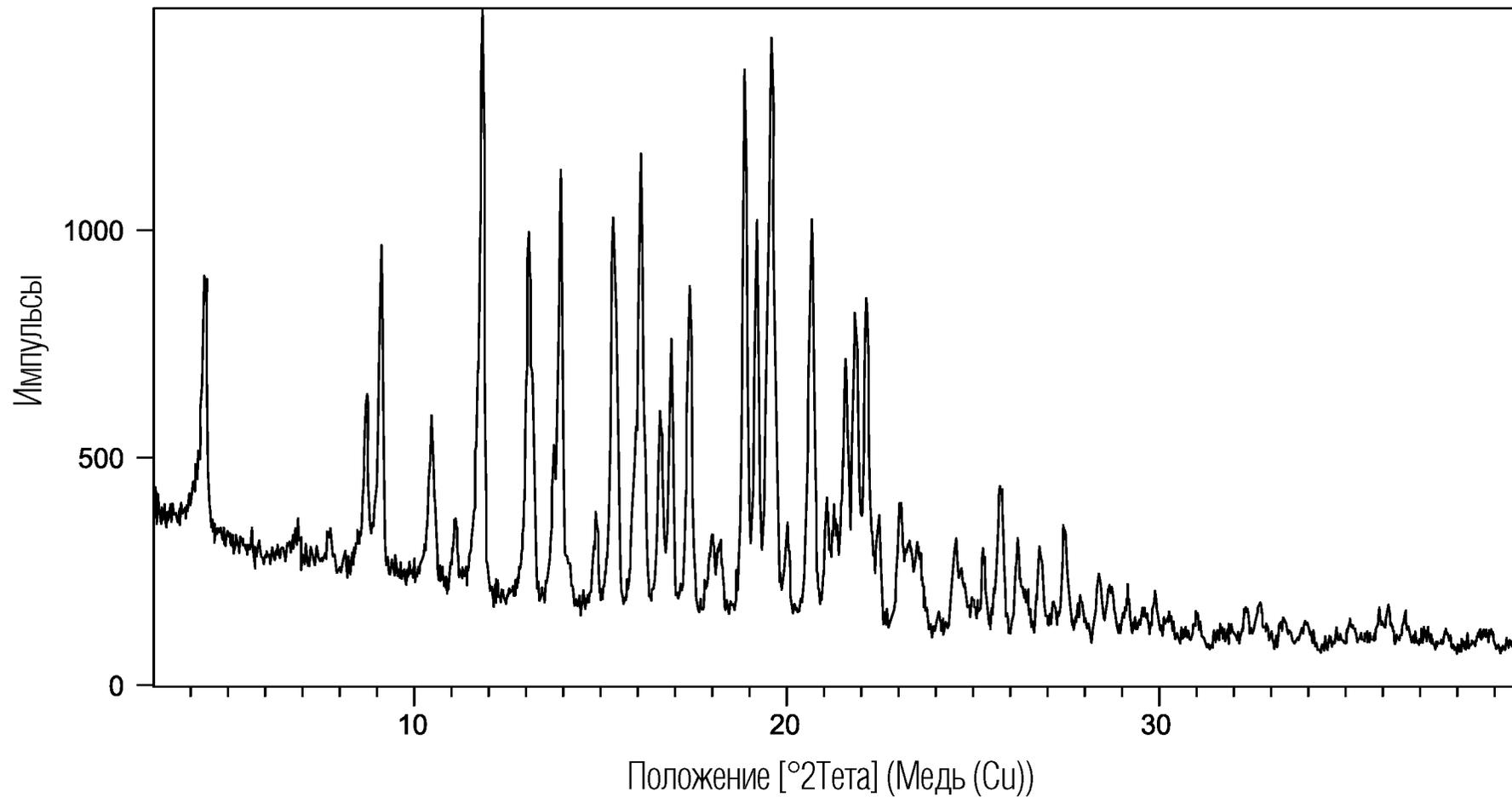


26/54

ФИГ. 33

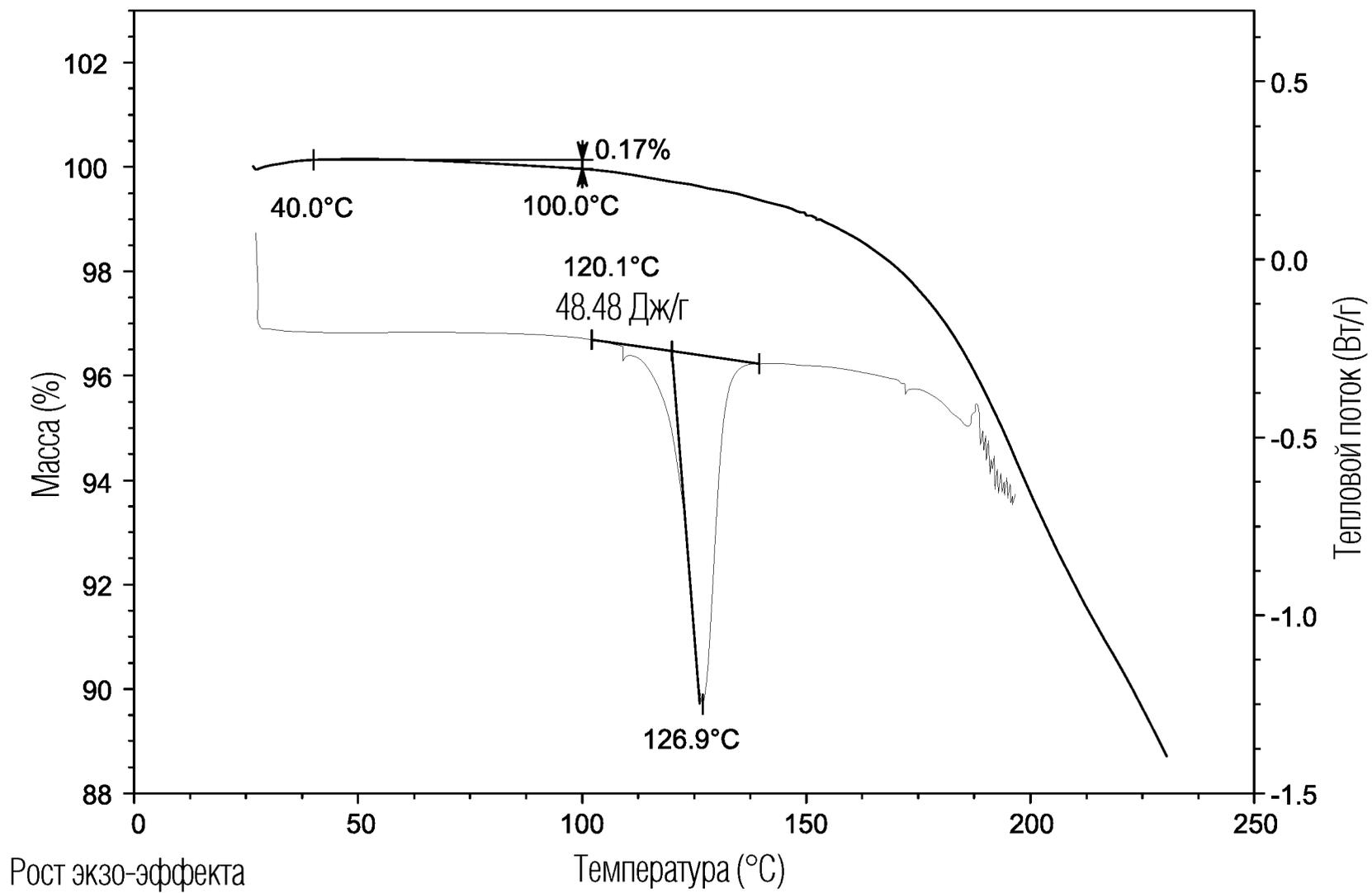


ФИГ. 34



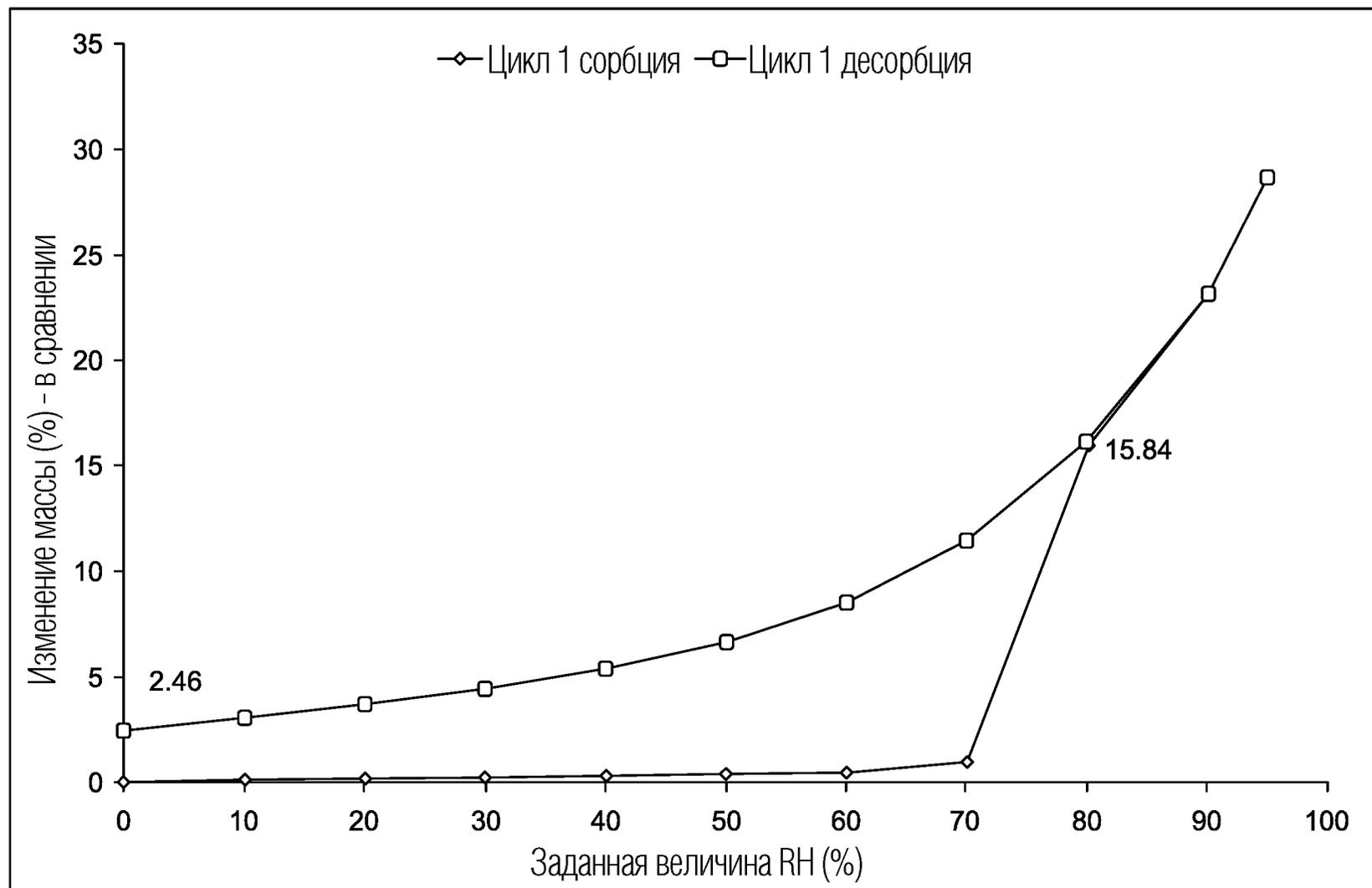
ФИГ. 35

28/54



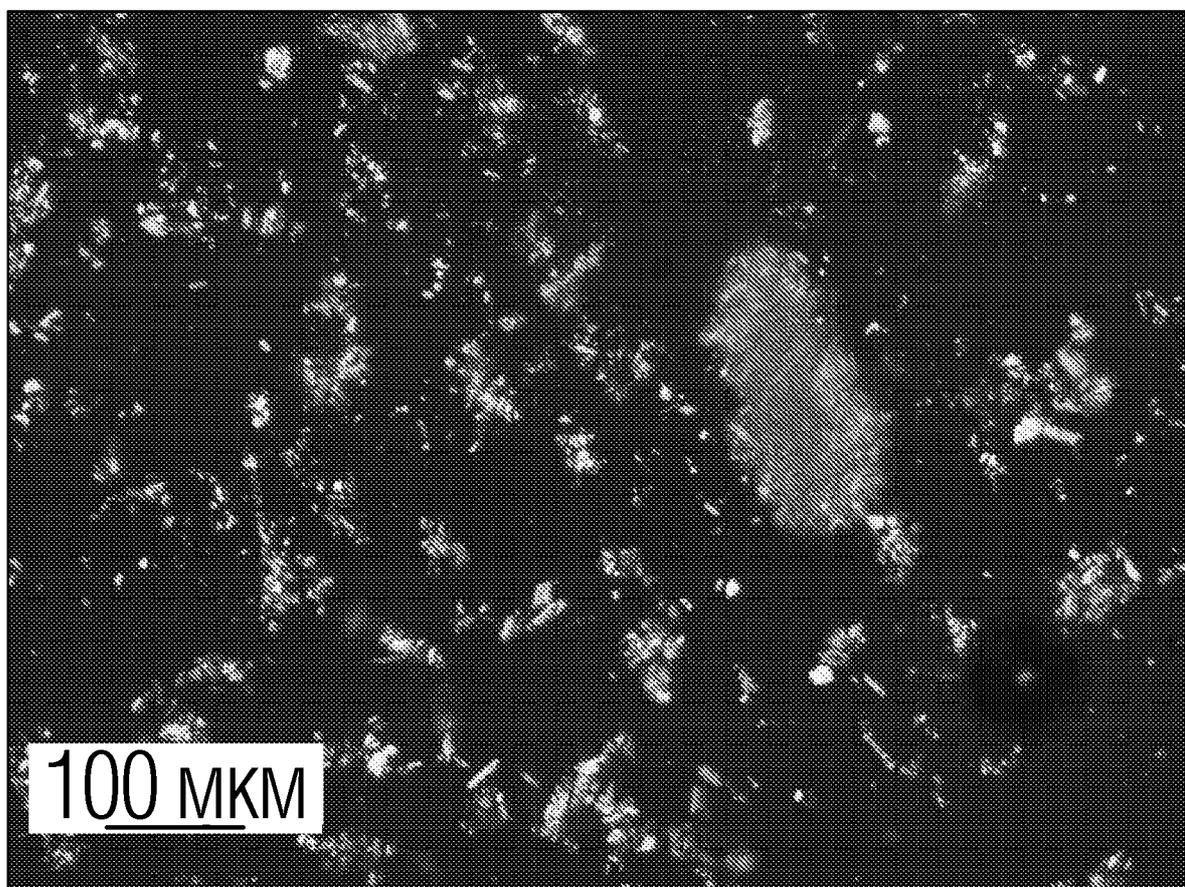
29/54

ФИГ. 36

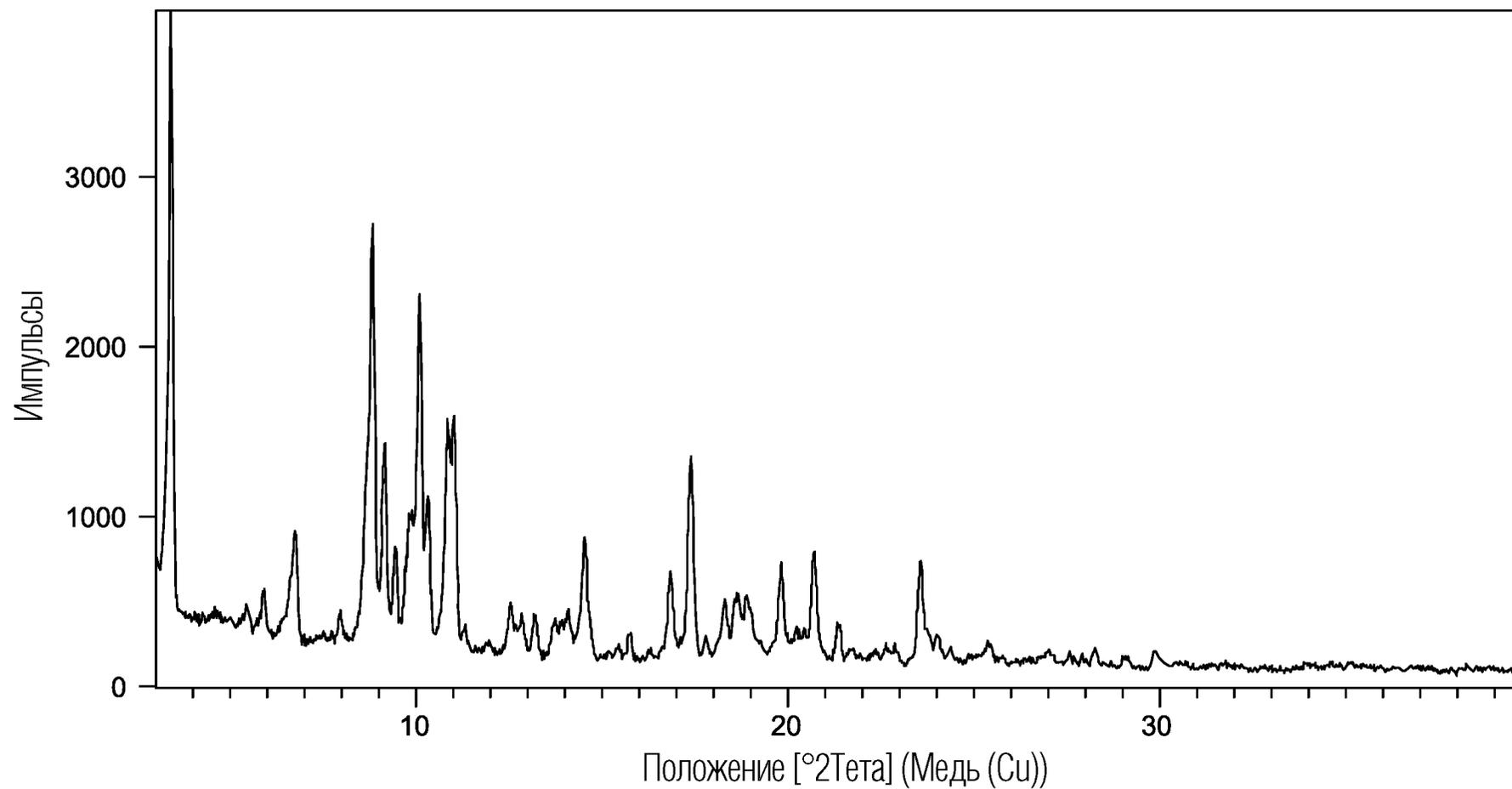


30/54

ФИГ. 37

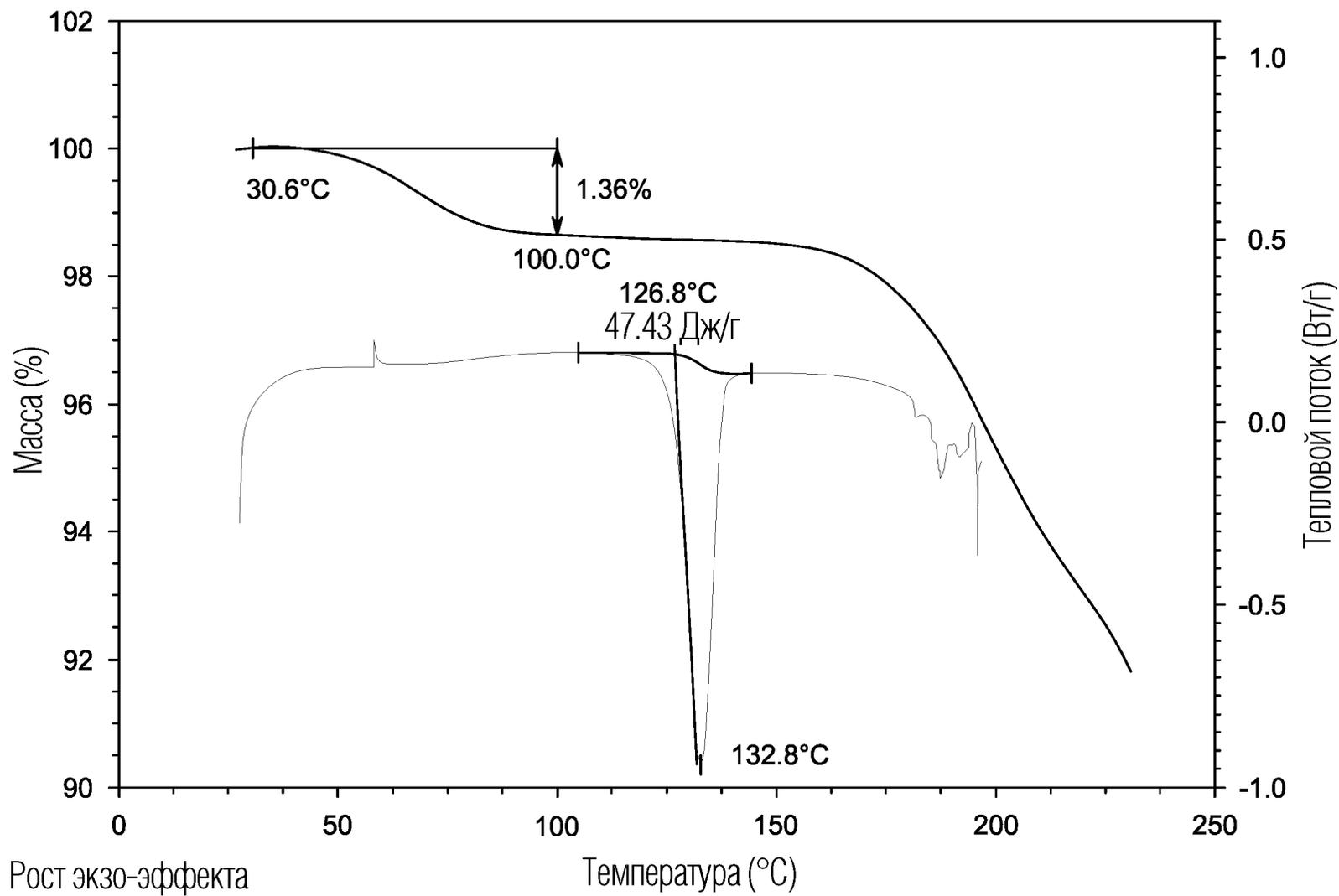


ФИГ. 38



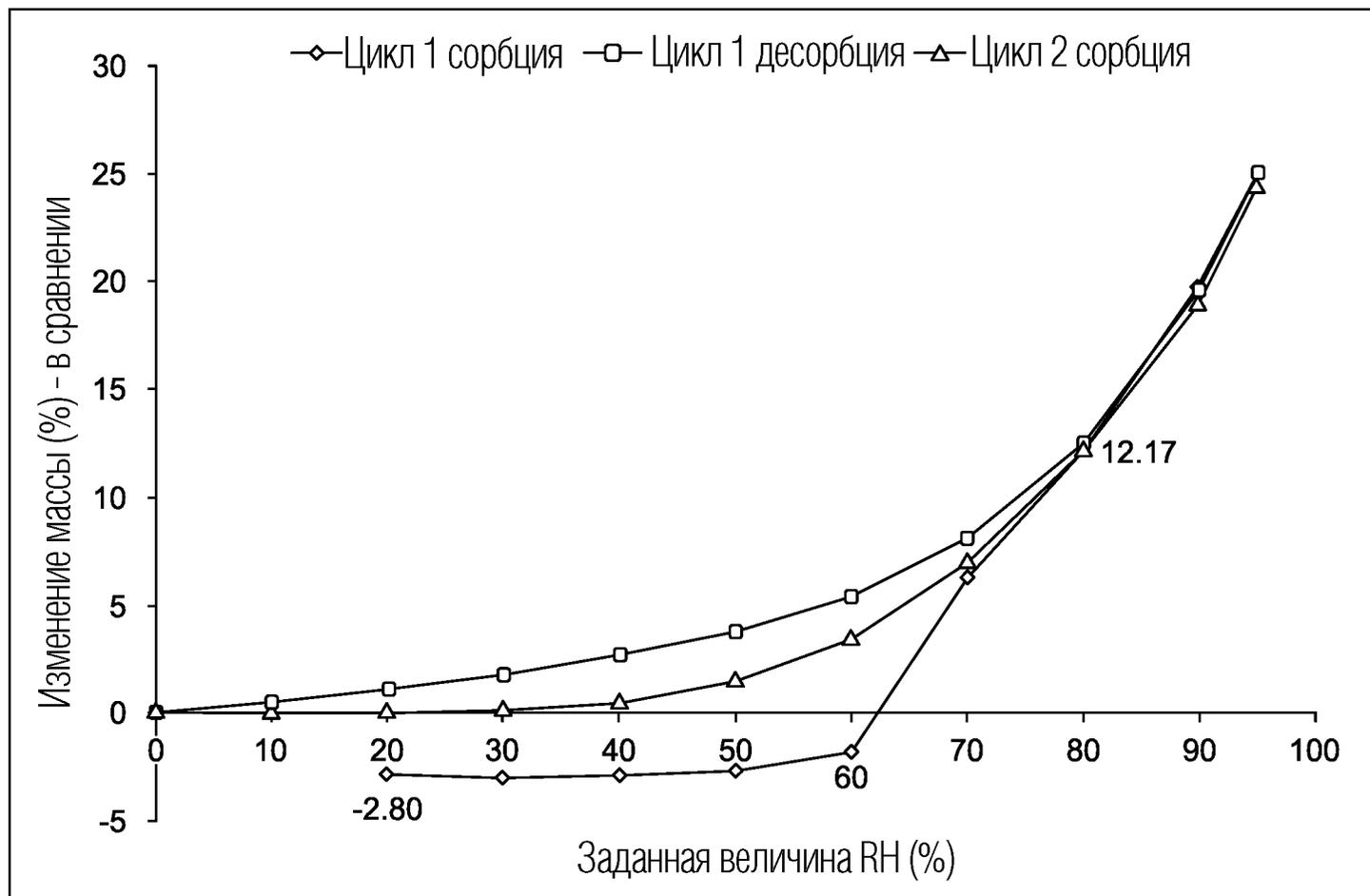
32/54

ФИГ. 39

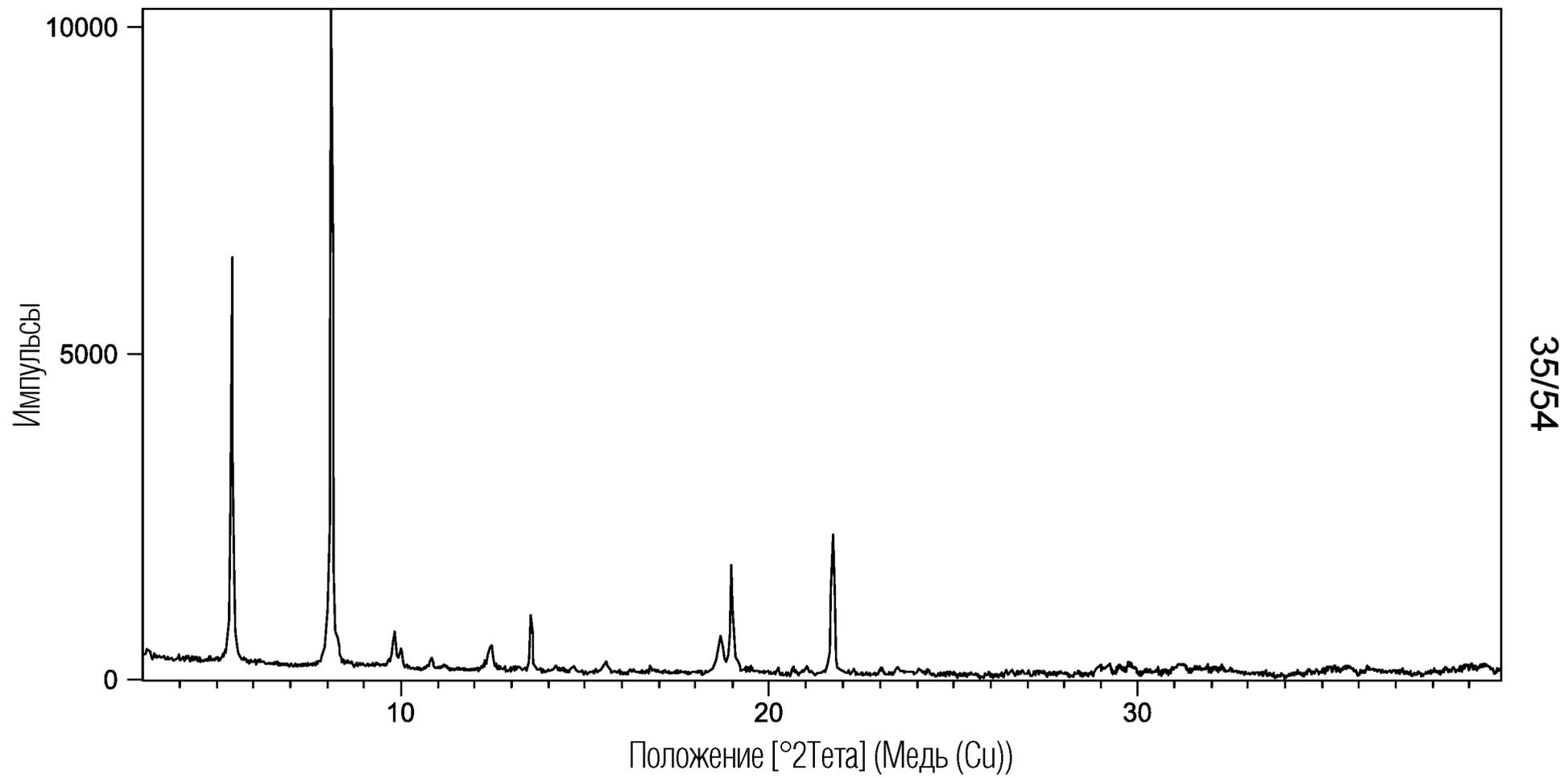


33/54

ФИГ. 40

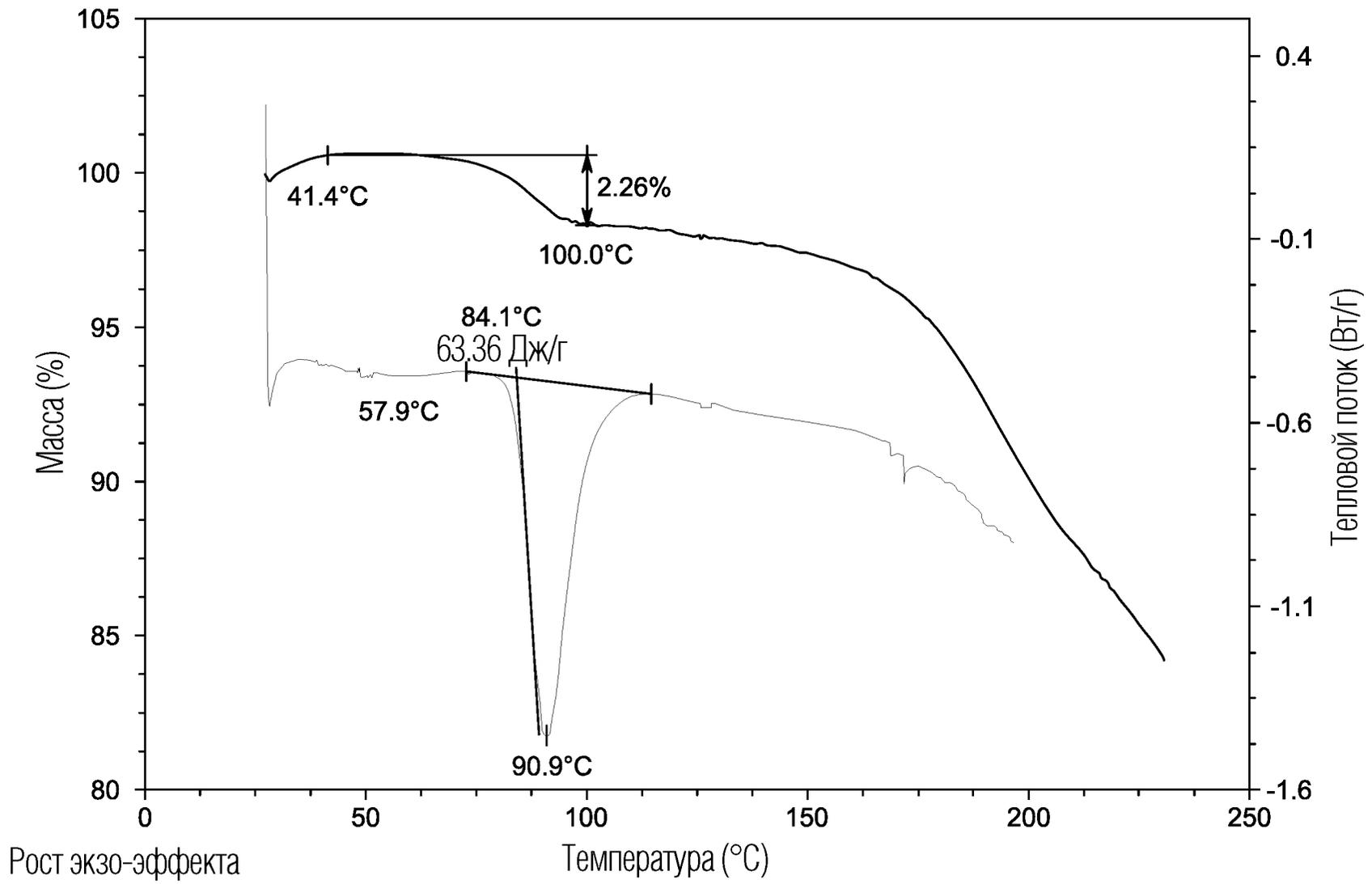


ФИГ. 41



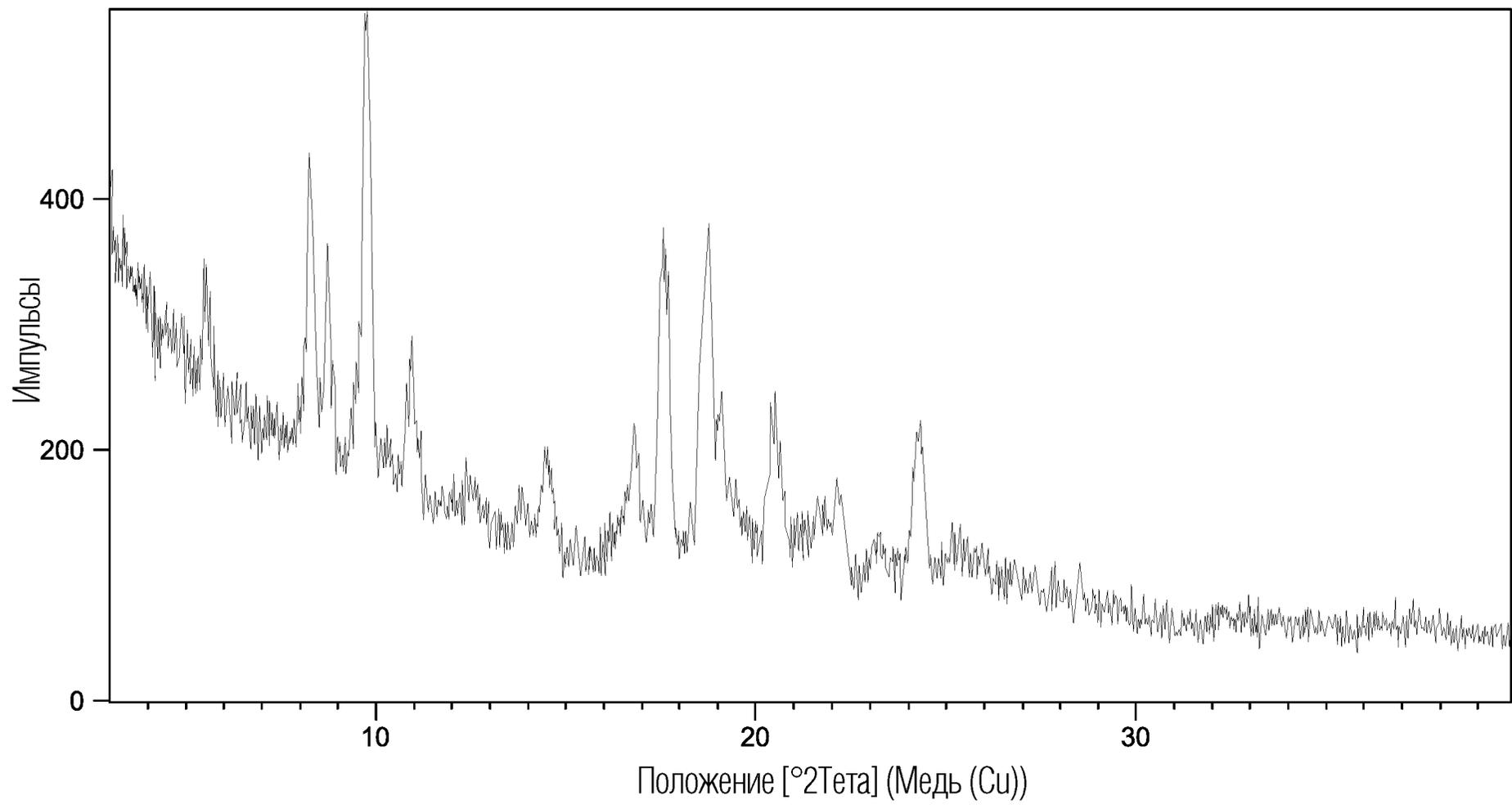
35/54

ФИГ. 42



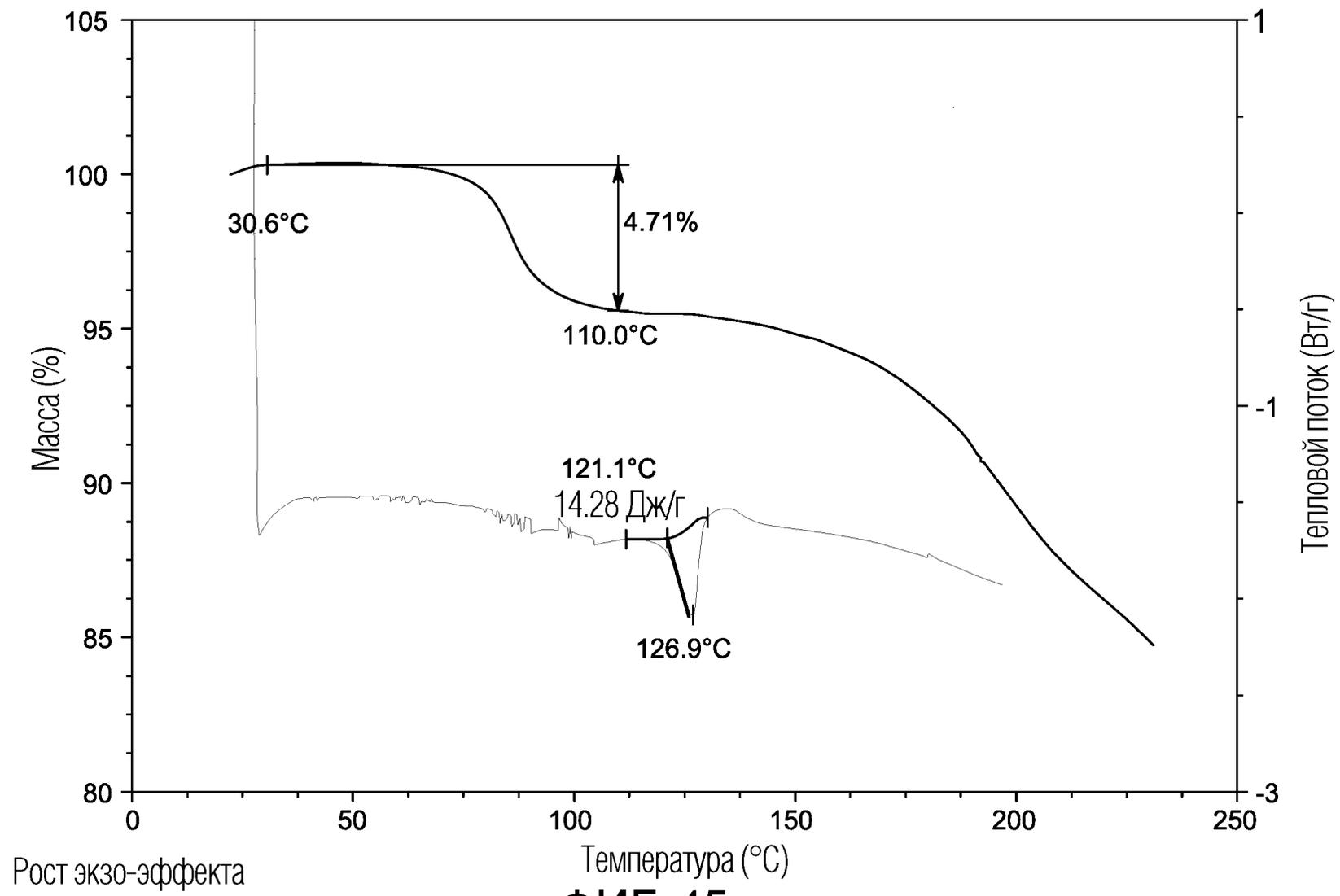
36/54

ФИГ. 43



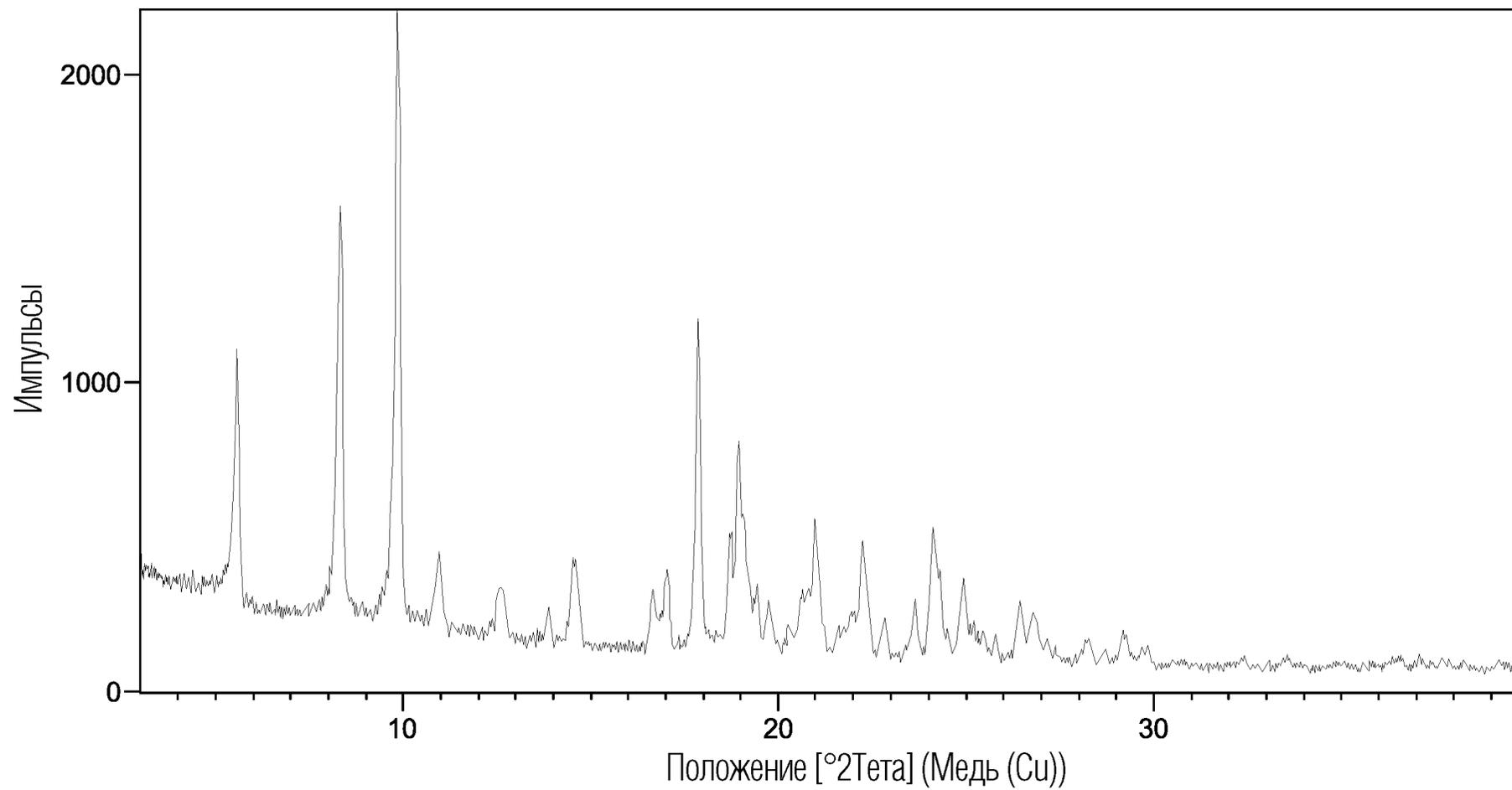
37/54

ФИГ. 44



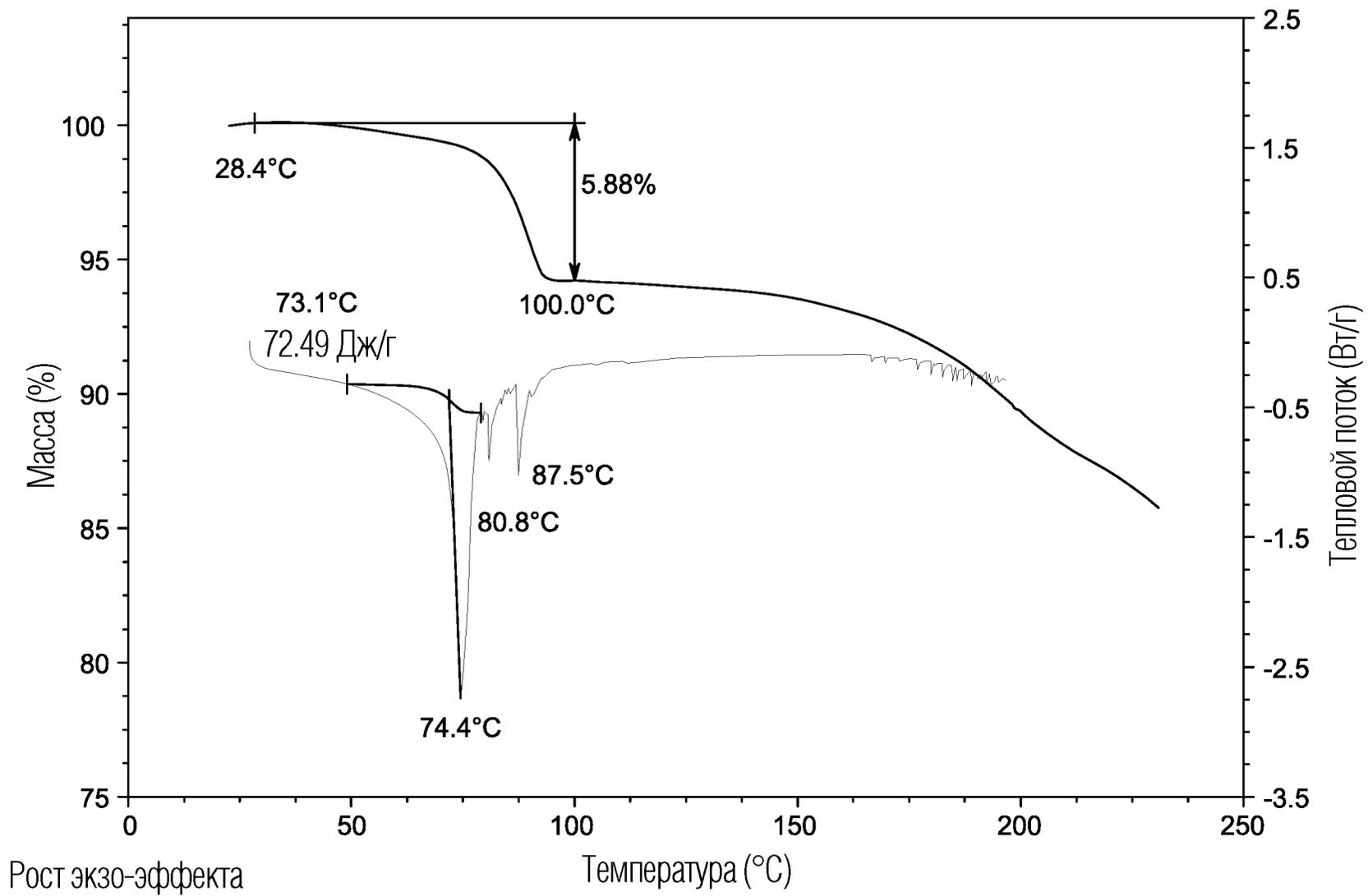
38/54

ФИГ. 45



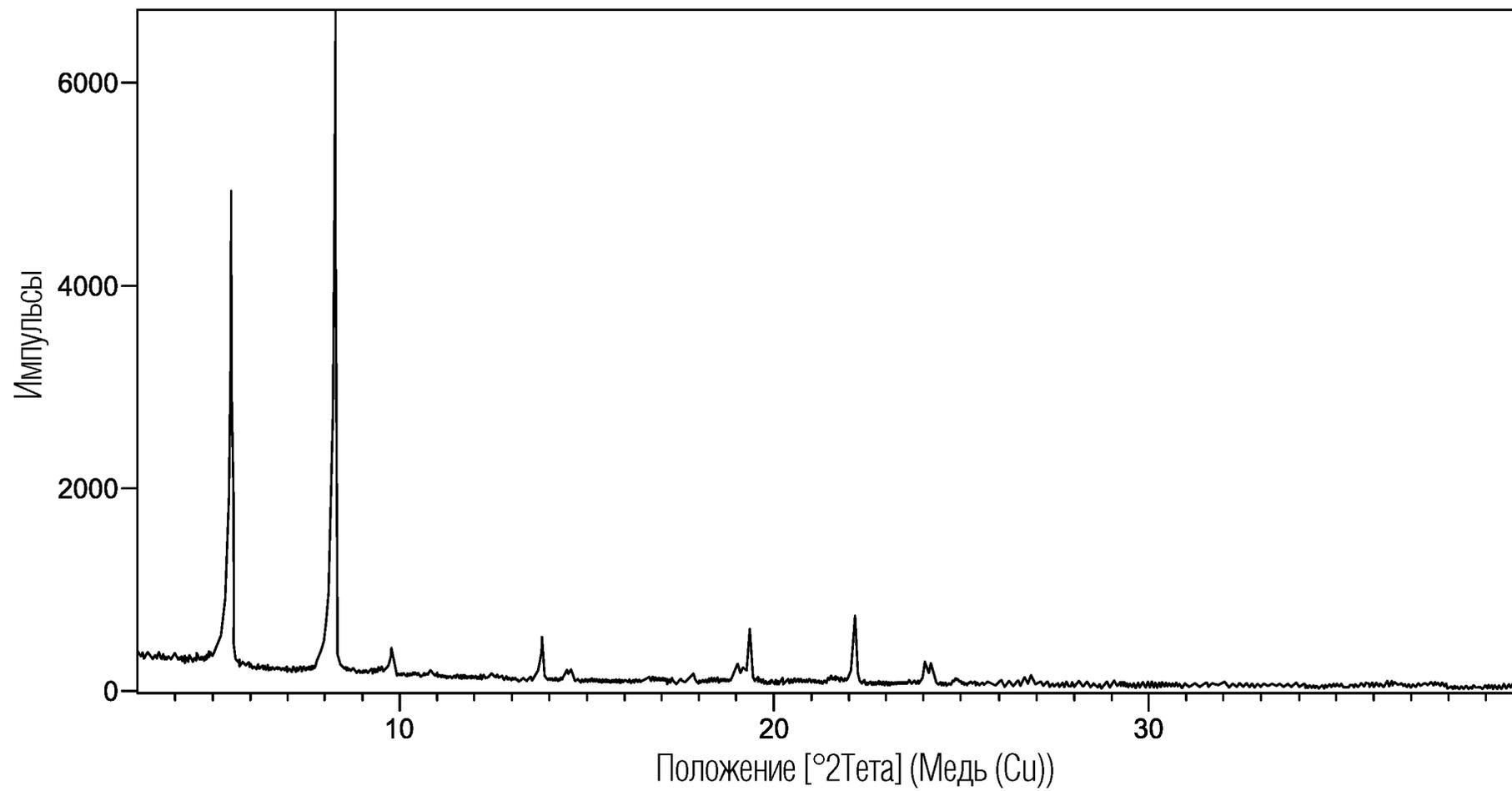
39/54

ФИГ. 46



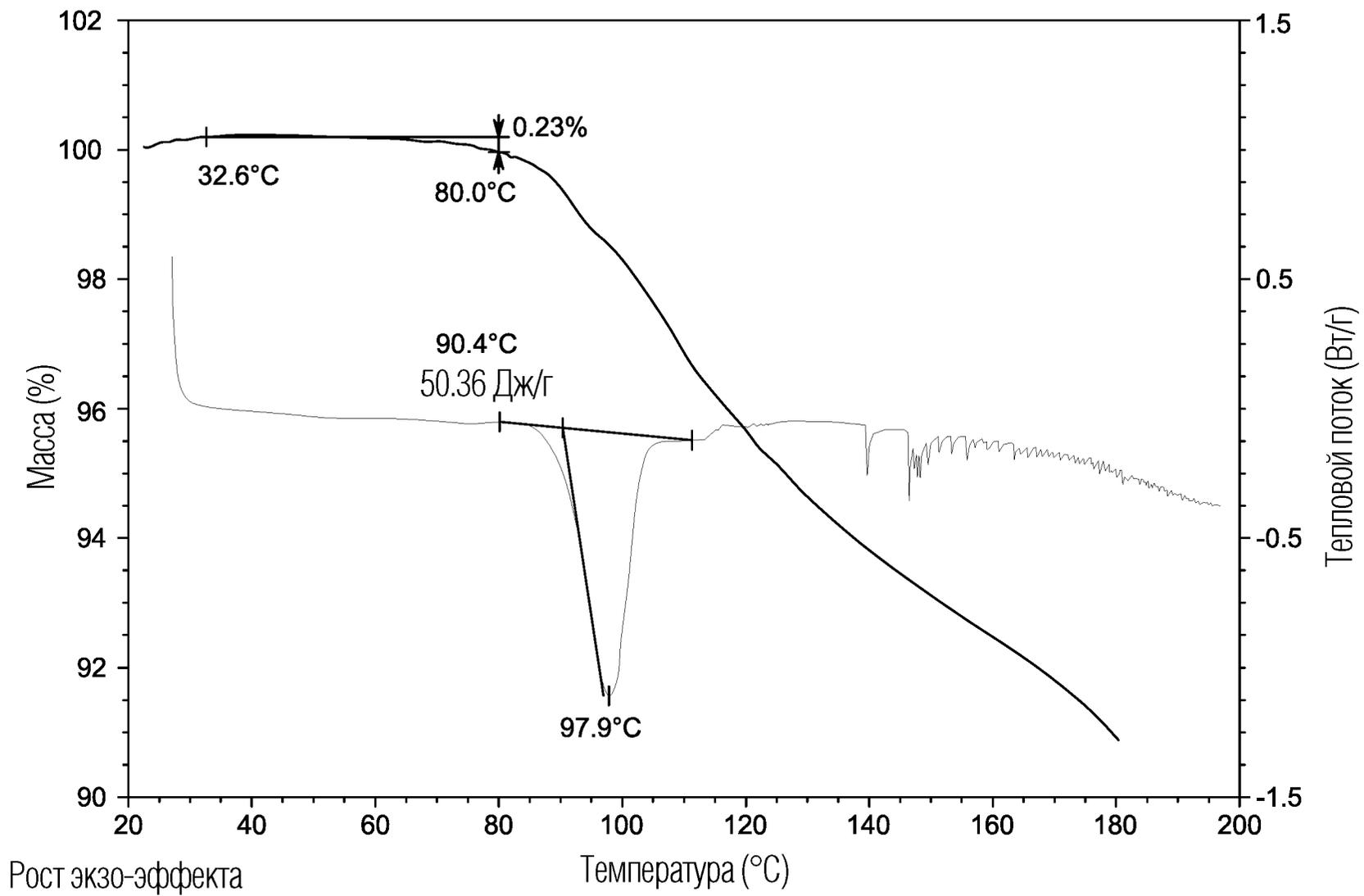
40/54

ФИГ. 47



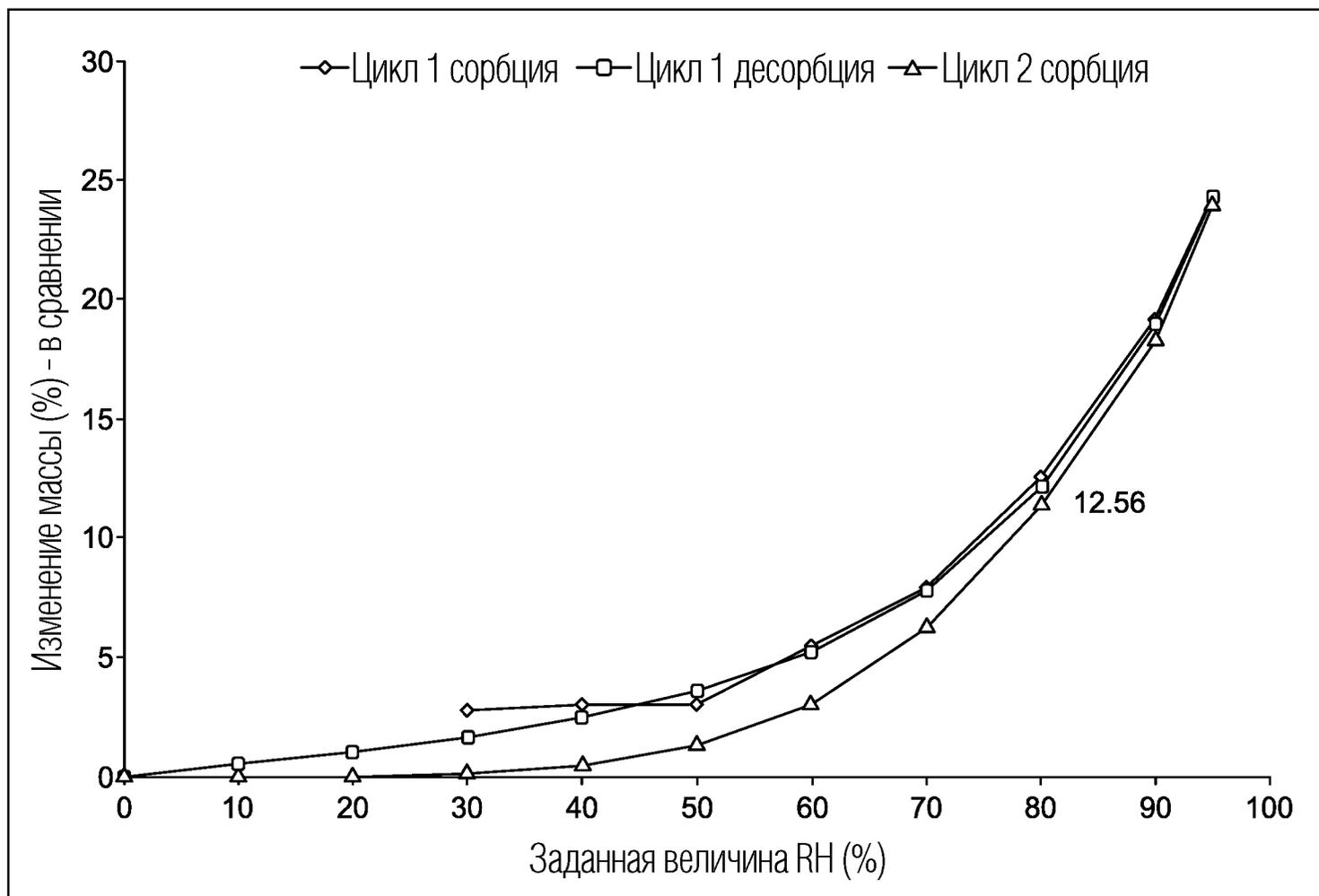
41/54

ФИГ. 48

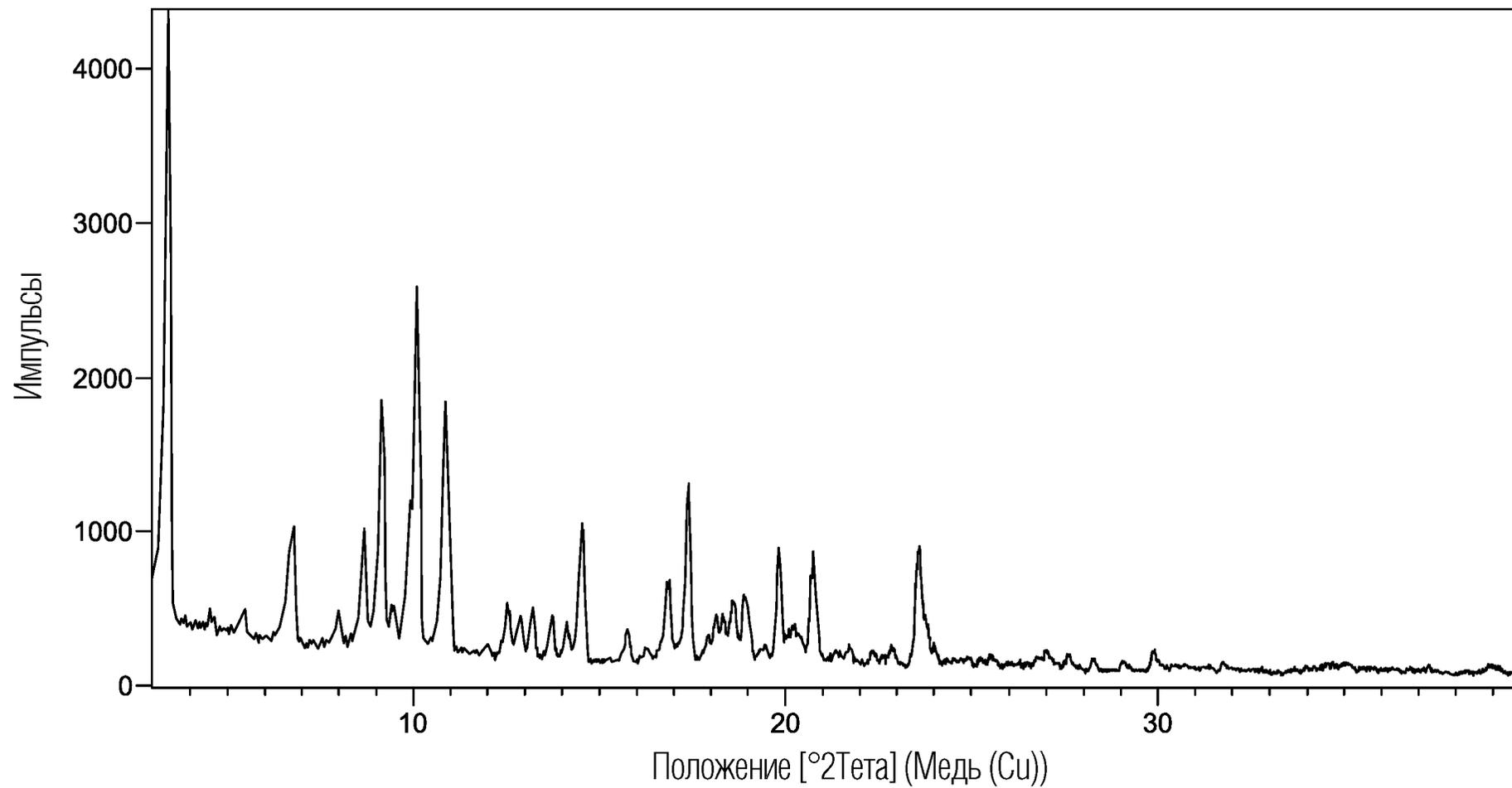


42/54

ФИГ. 49

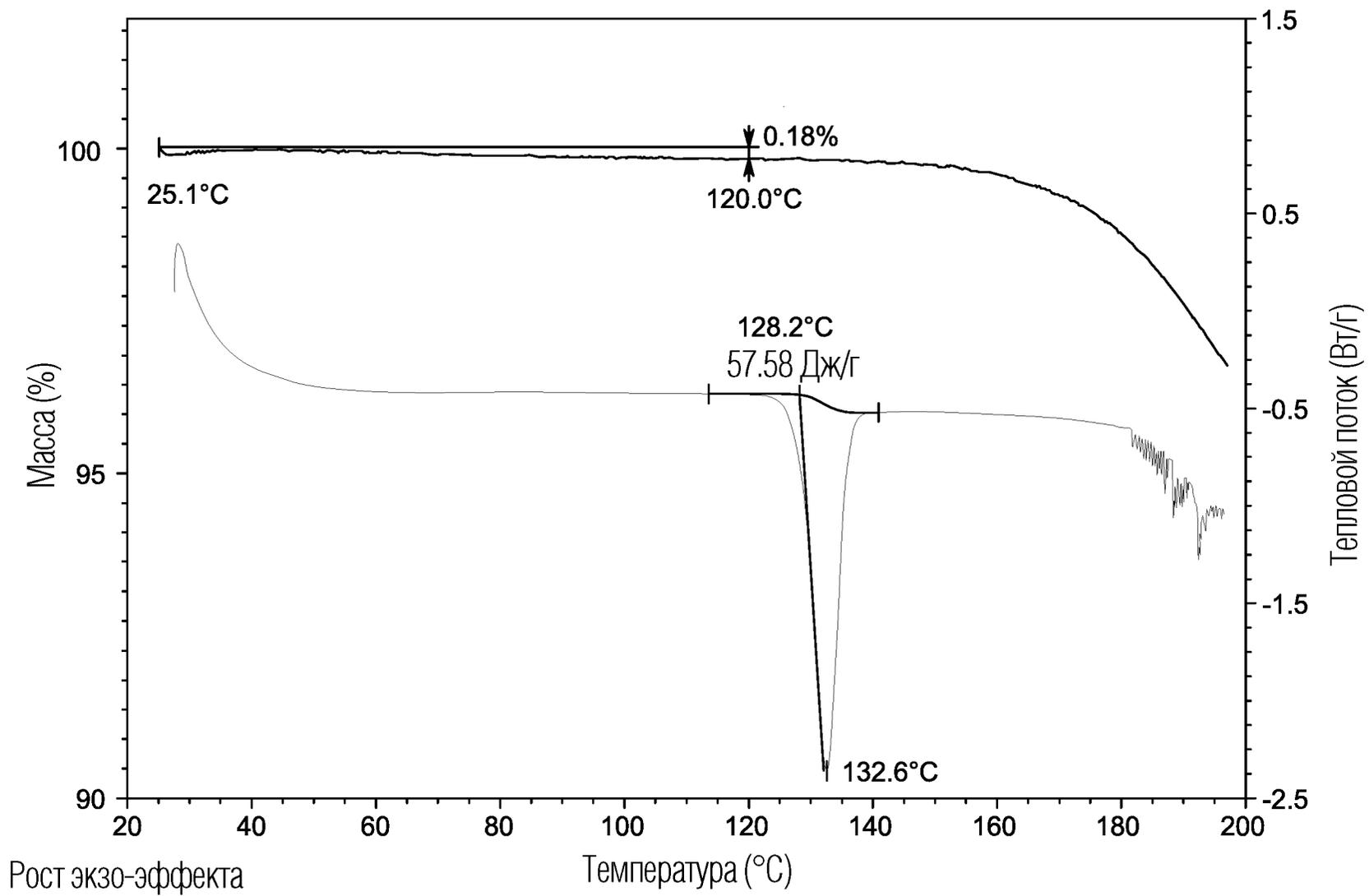


ФИГ. 50



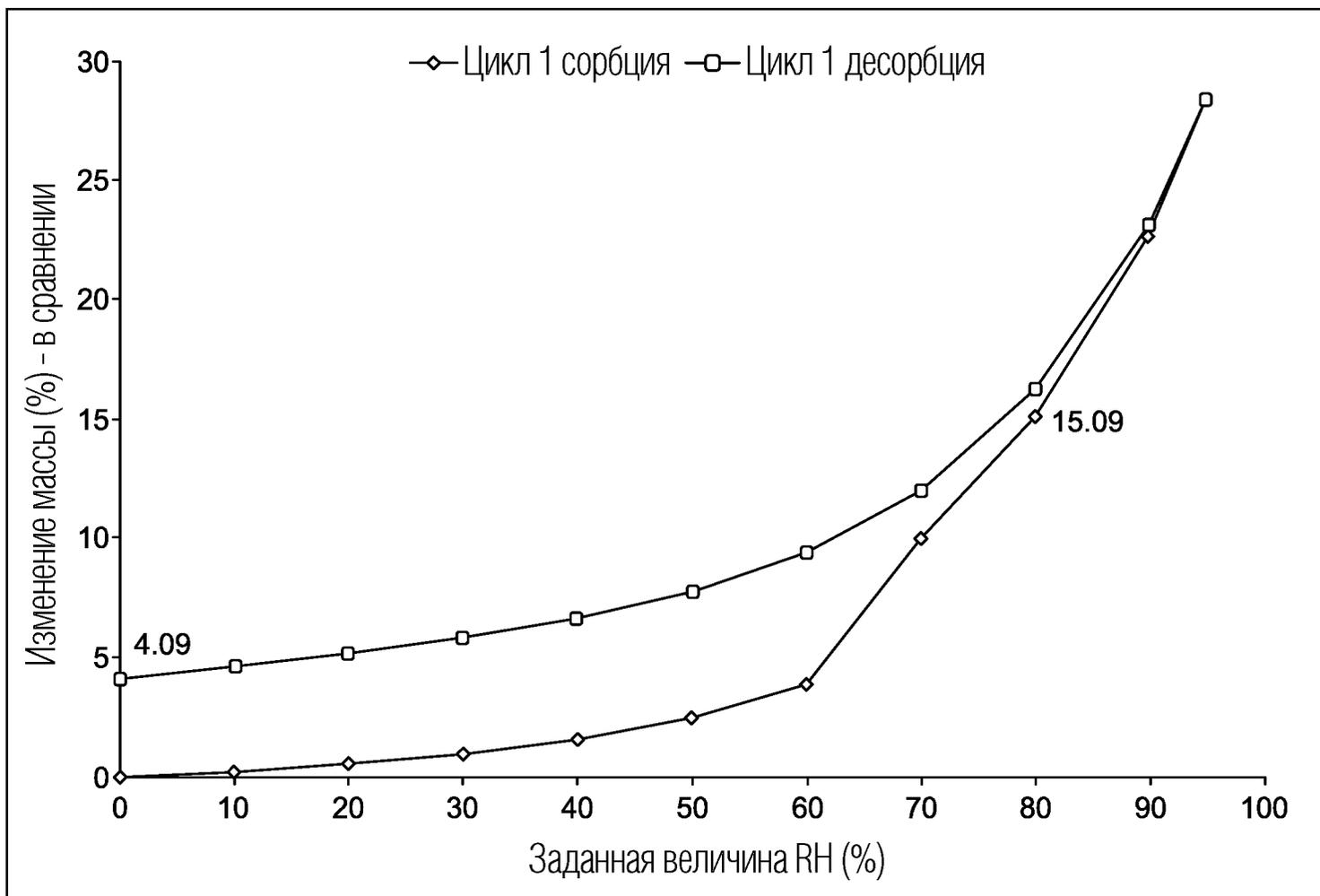
44/54

ФИГ. 51

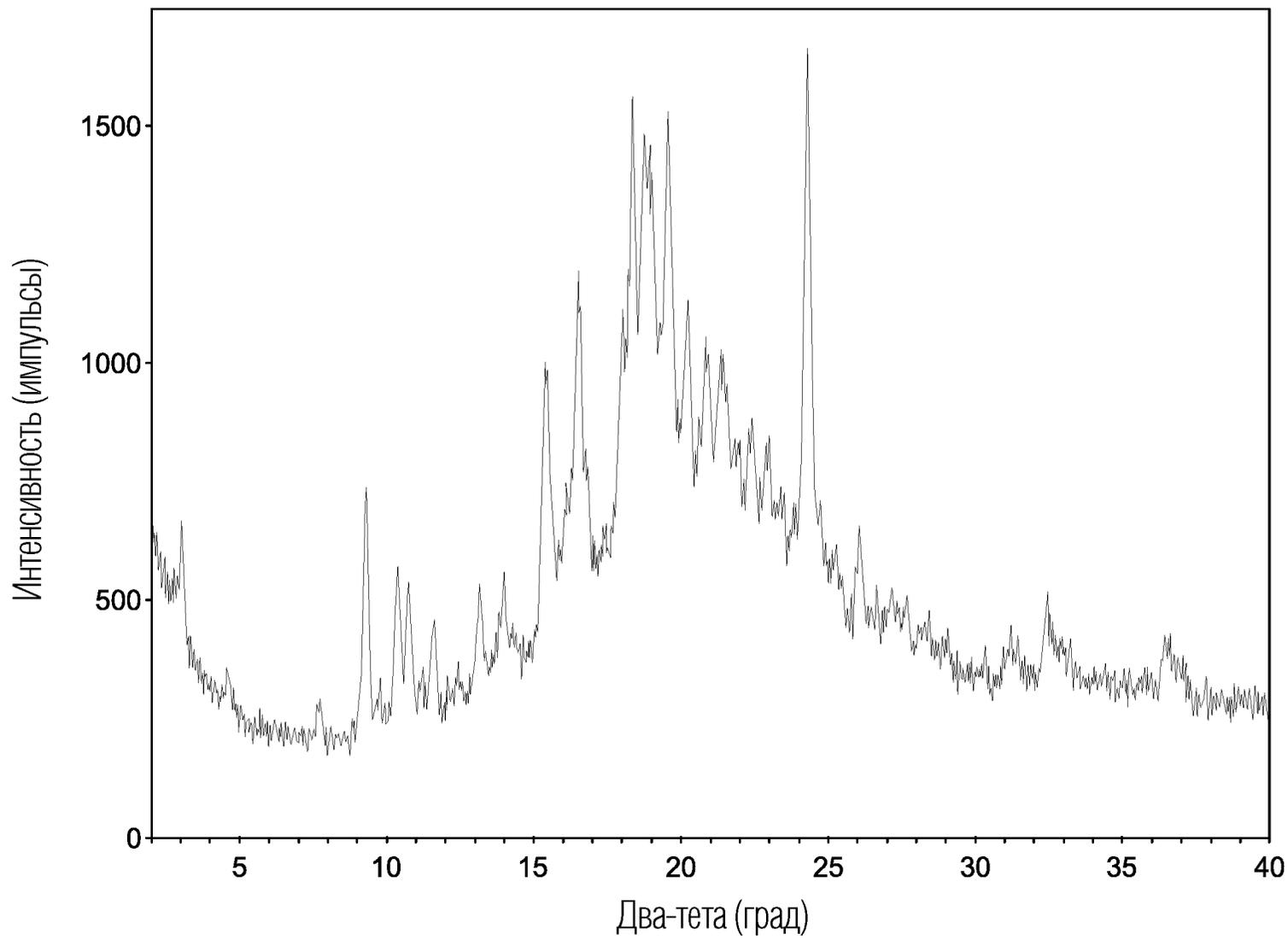


45/54

ФИГ. 52

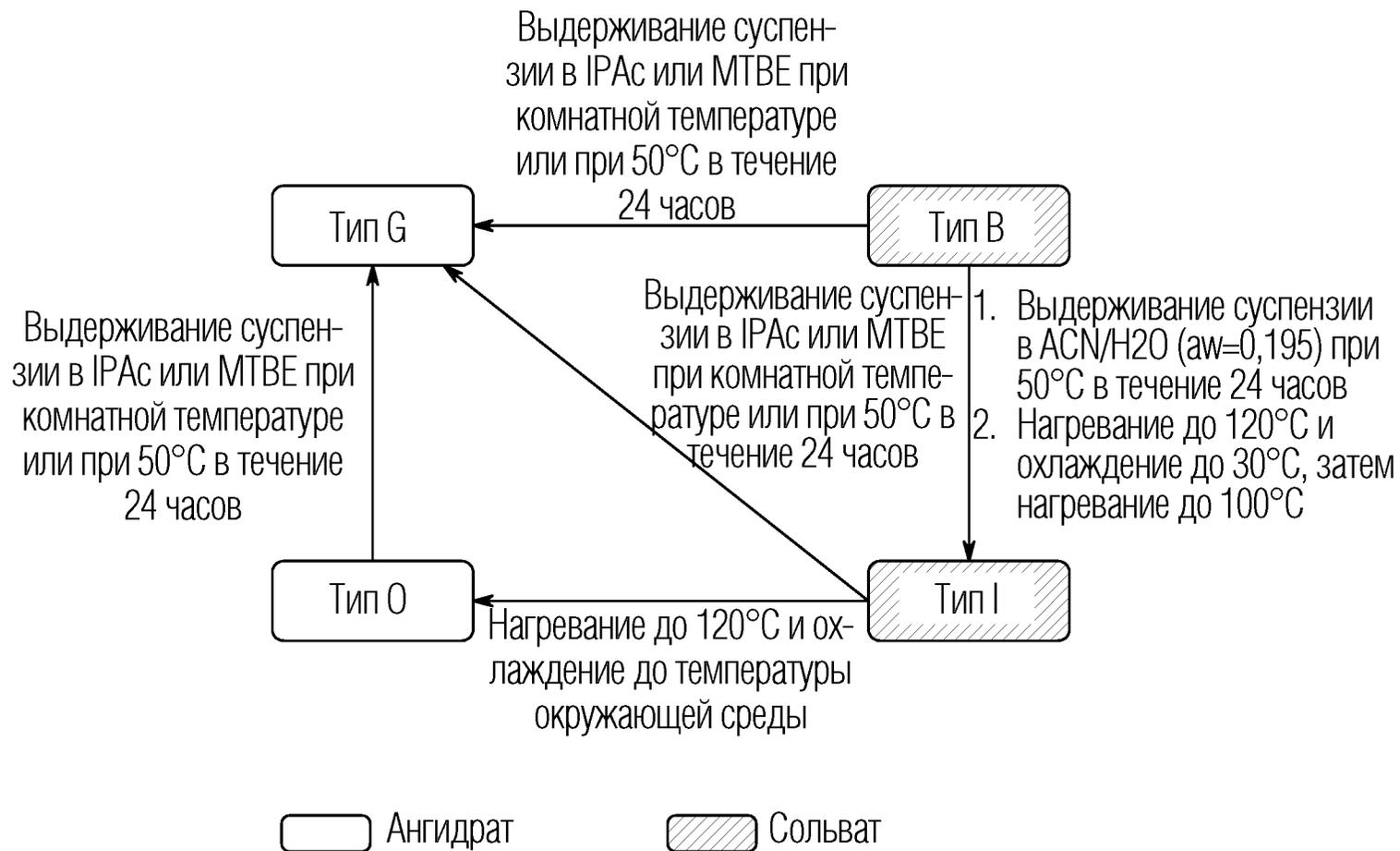


ФИГ. 53

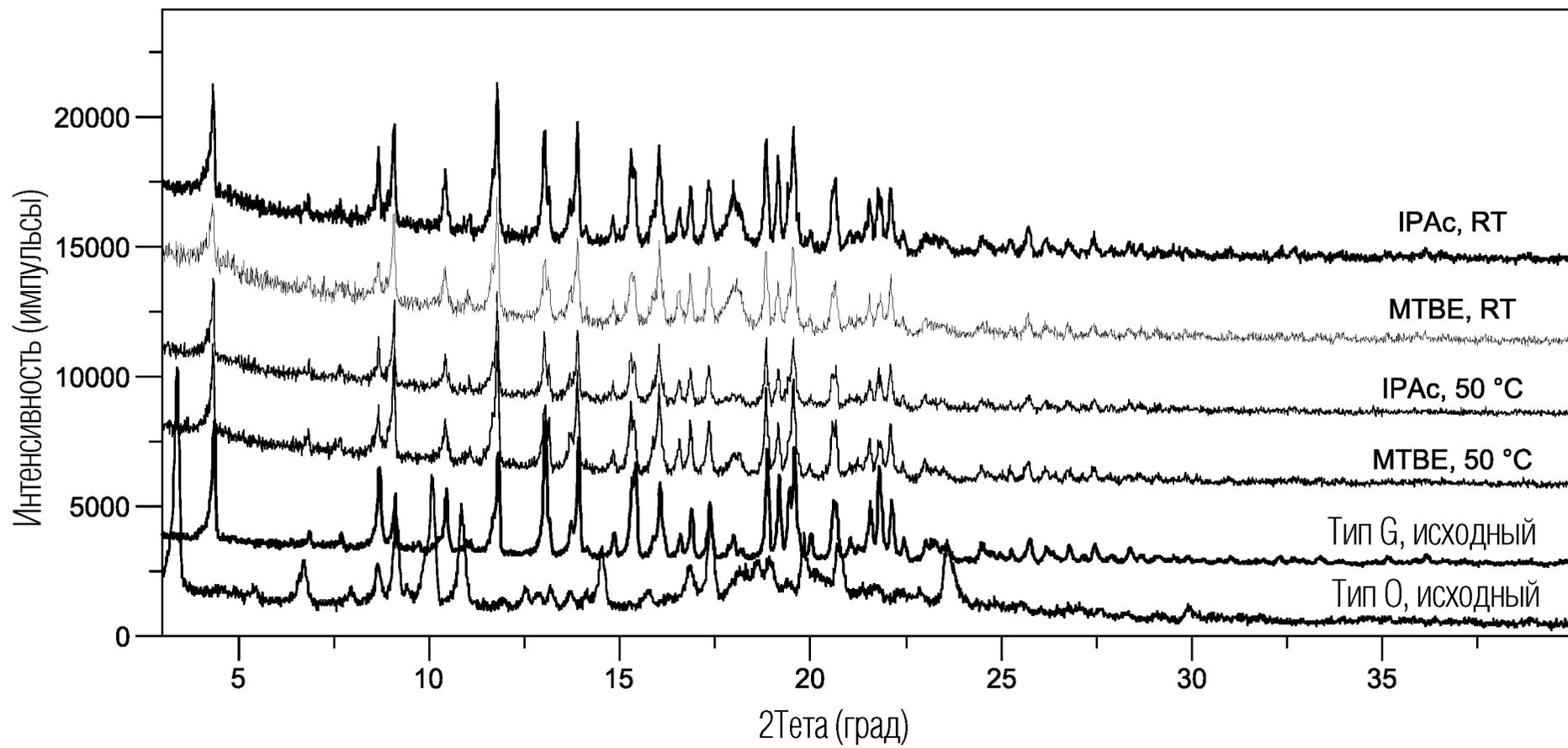


47/54

ФИГ. 54

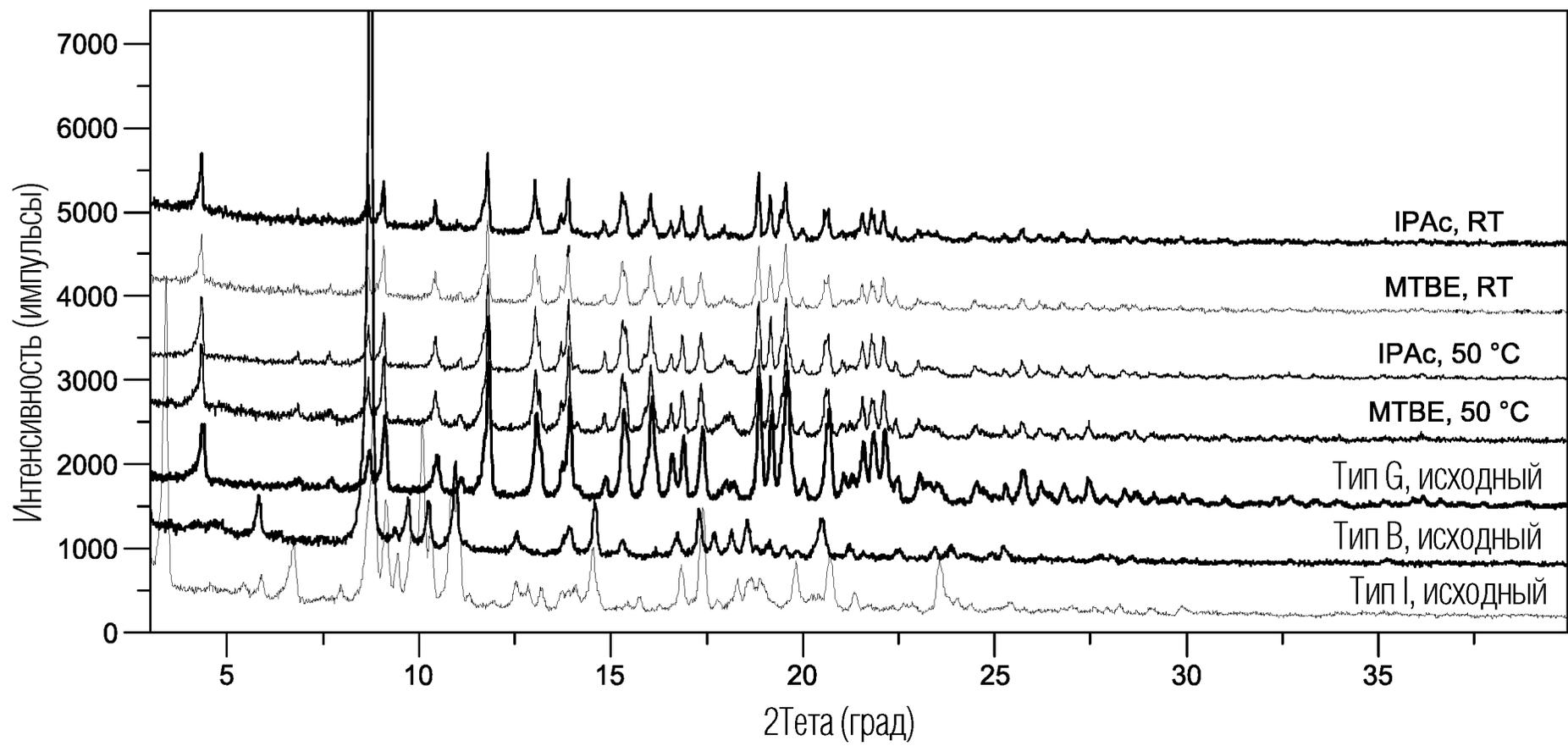


ФИГ. 55



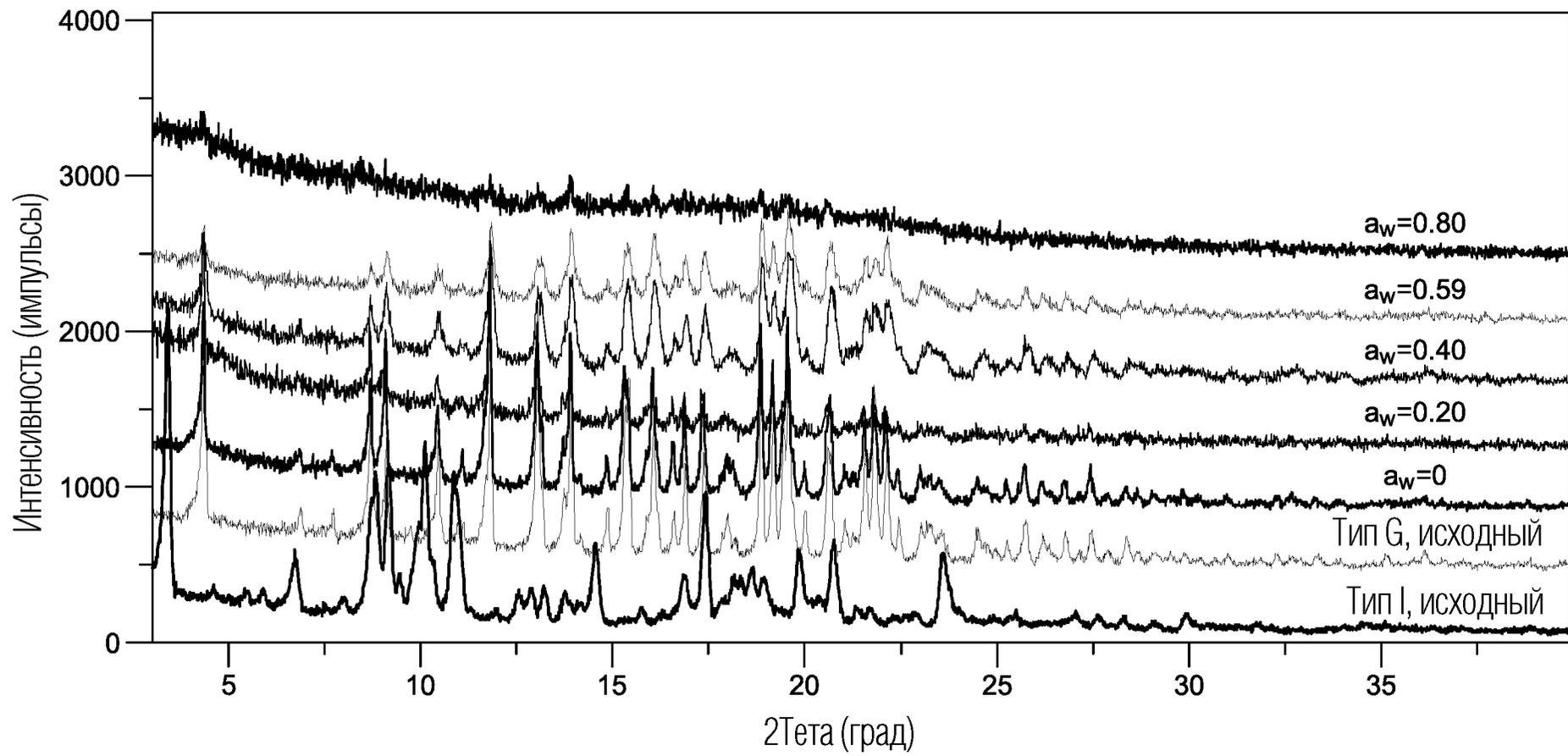
49/54

ФИГ. 56



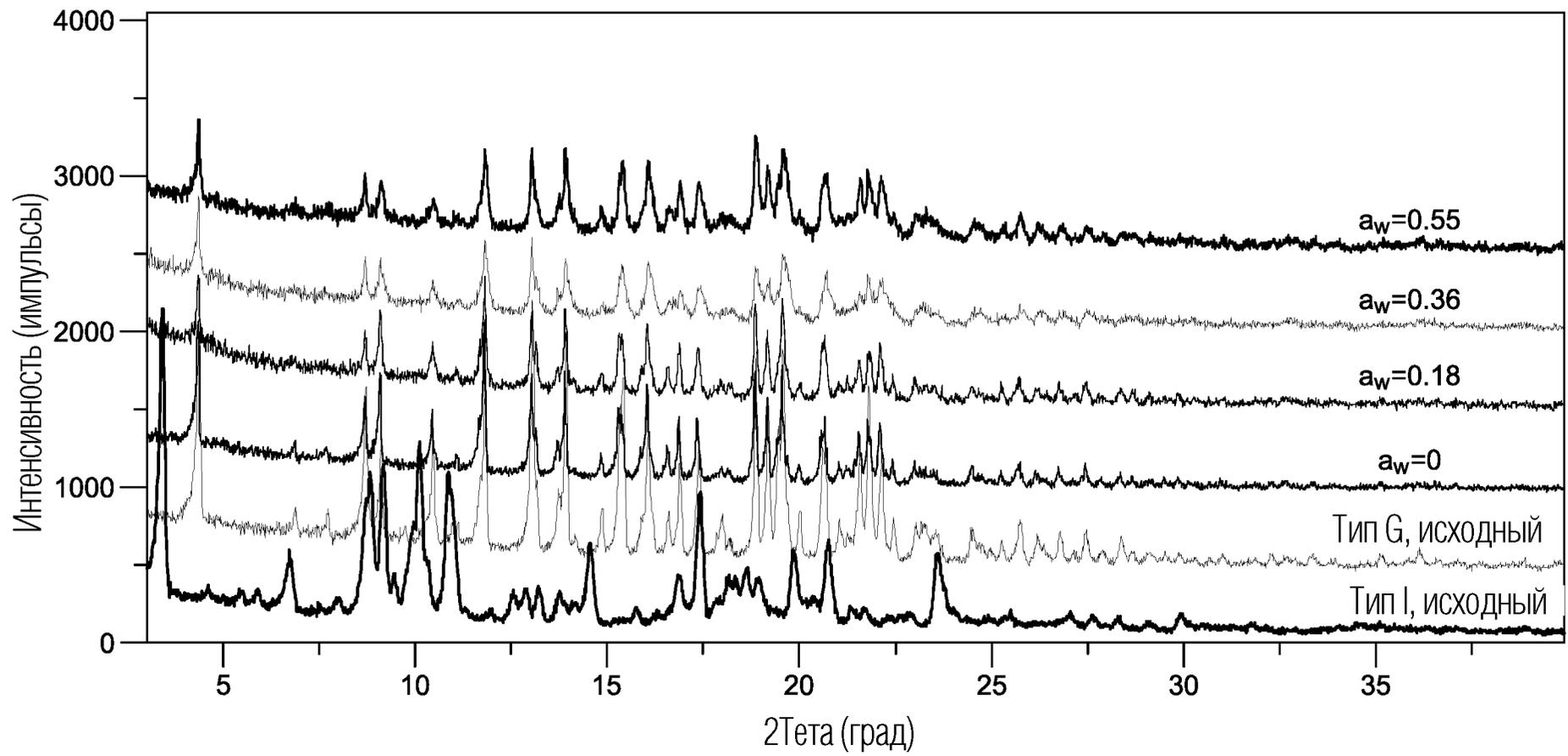
50/54

ФИГ. 57



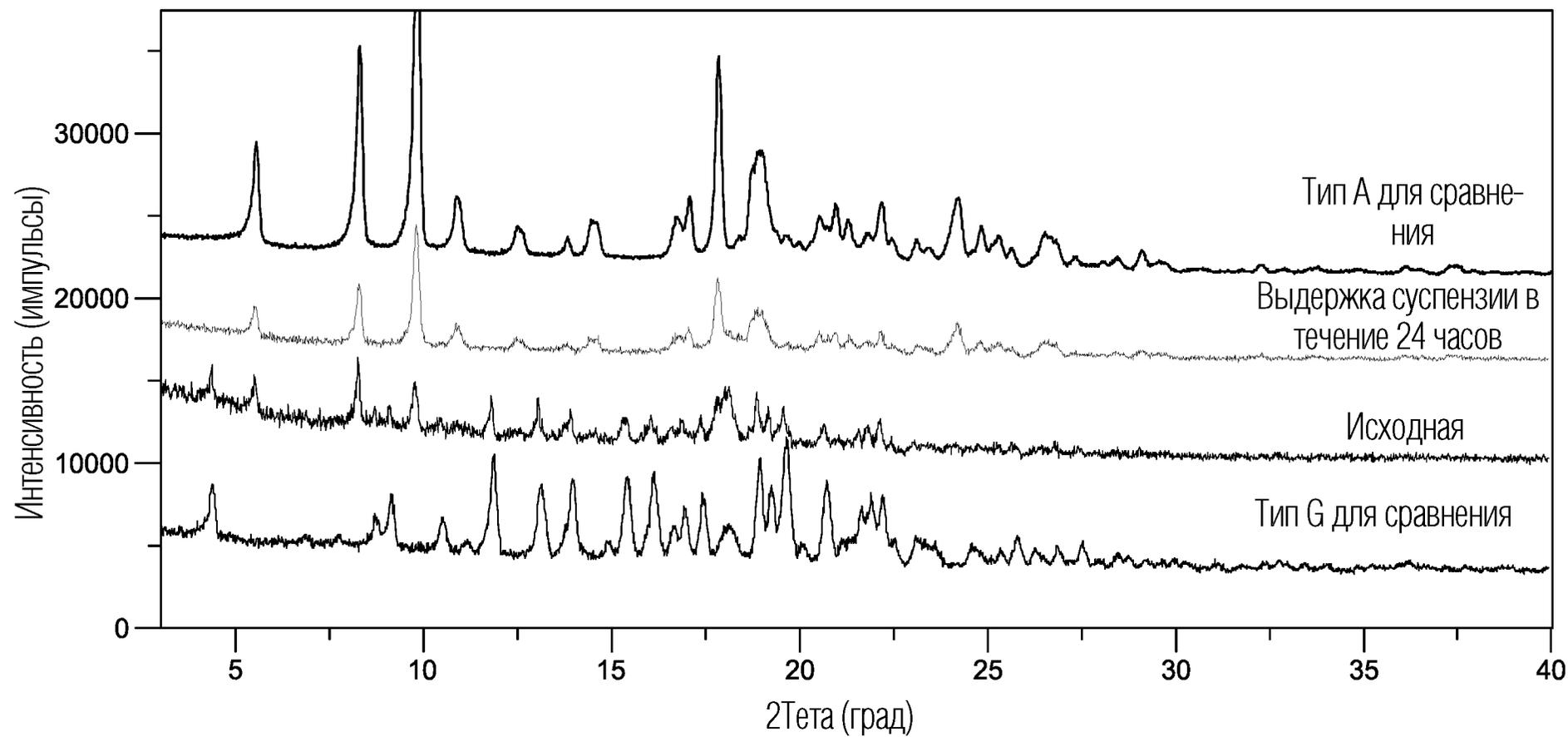
51/54

ФИГ. 58



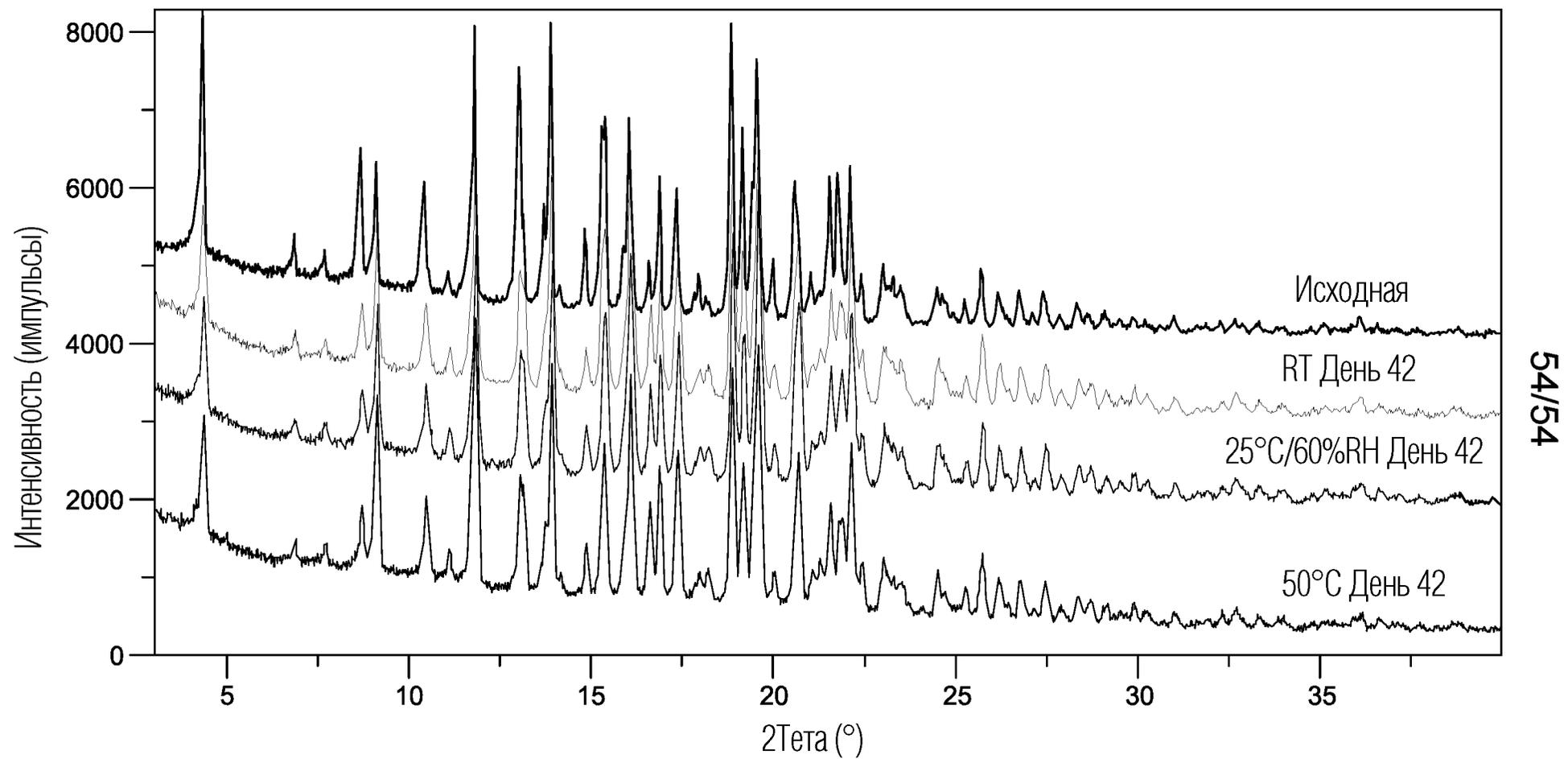
52/54

ФИГ. 59



53/54

ФИГ. 60



54/54

ФИГ. 61