

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.22

(22) Дата подачи заявки
2020.02.13

(51) Int. Cl. *C07H 19/14* (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

(54) СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

(31) 62/805,175; 62/805,726

(32) 2019.02.13; 2019.02.14

(33) US

(86) PCT/US2020/018185

(87) WO 2020/168125 2020.08.20

(71) Заявитель:
**ПРЕЛЮД ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

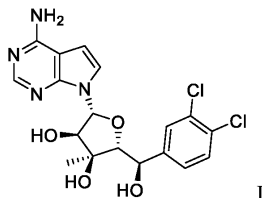
(72) Изобретатель:

**Линь Хун, Ли Цюнь, Андрес Марк,
Чжан Хуапин (US)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к кристаллическим формам соединения формулы I, фармацевтически приемлемым солям соединения формулы I и их кристаллическим формам.



Описаны также фармацевтические композиции, содержащие указанные кристаллические формы и соли, а также способы их применения и получения.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/805175, поданной 13 февраля 2019 года, и по предварительной заявке на патент США № 62/805726, поданной 14 февраля 2019 года. Полное содержание каждой из указанных заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание относится к ингибиторам PRMT5 и к способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Метилирование белка аргинина представляет собой общую посттрансляционную модификацию, которая регулирует множество клеточных процессов, включая генную транскрипцию, сплайсинг мРНК, репарацию ДНК, клеточную локализацию белка, предопределение судьбы клеток и передачу сигналов. Существует три типа молекул метил-аргинина: ω NG монометиларгинин (MMA), ω NG, асимметричный NG диметиларгинин (ADMA), и ω NG, симметричный N^G диметиларгинин (SDMA). Образование метилированных аргининов катализируется семейством метилтрансфераз, протеин-аргинин-метилтрансферазами (PRMT). В настоящее время существует девять PRMT, аннотированных в человеческом геноме. Большинство указанных ферментов представляют собой ферменты I типа (PRMT1, -2, -3, -4, -6, -8), которые способны к моно- и асимметричному диметилированию аргинина с использованием S-аденозинметионина (SAM) в качестве донора метила. PRMT-5, -7 и -9 считают ферментами II типа, которые катализируют симметричное диметилирование аргининов. Каждый вид PRMT содержит характерные мотивы семи бета-цепей метилтрансфераз (Katz et al., 2003), а также дополнительные мотивы последовательностей «двойное E» и «THW», характерные для подсемейства PRMT.

[0004] PRMT5 представляет собой общий репрессор транскрипции, который функционирует с многочисленными факторами транскрипции и репрессорными комплексами, включая BRG1 и hBRM, Blimp1 и Snail. Указанный фермент, будучи рекрутированным на промотор, симметрично диметилирует H3R8 и H4R3. Важно отметить, что сайт H4R3 является основной мишенью для метилирования PRMT1 (ADMA) и обычно

рассматривается как метка активации транскрипции. Таким образом, метки как H4R3me2s (репрессивная; me2s указывает на модификацию SDMA), так и H4R3me2a (активная; me2a указывает на модификацию ADMA) образуются *in vivo*. Специфичность PRMT5 в отношении H3R8 и H4R3 может быть изменена в результате его взаимодействия с COPR5, и это, вероятно, может играть важную роль в определении статуса корепрессора PRMT5.

Роль PRMT при раке

[0005] Аберрантная экспрессия PRMT была идентифицирована при раке человека, и PRMT считаются терапевтическими мишенями. Общий анализ модификаций гистонов при раке простаты показал, что диметилирование гистона H4R3 положительно коррелирует с увеличением стадии, и такие изменения позволяют прогнозировать клинический исход.

[0006] Показано, что уровни PRMT5 повышены в панели линий лимфоидных раковых клеток, а также в клинических образцах лимфомы из клеток мантии. PRMT5 взаимодействует с рядом субстратов, которые вовлечены во множество клеточных процессов, включая процессинг РНК, передачу сигналов и регуляцию транскрипции. PRMT5 может напрямую модифицировать гистоны H3 и H4, что приводит к подавлению экспрессии генов. Сверхэкспрессия PRMT5 может стимулировать рост клеток и индуцировать трансформацию путем прямого подавления генов-супрессоров опухолей. Pal et al., Mol. Cell. Biol. 2003, 7475; Pal et al. Mol. Cell. Biol. 2004, 9630; Wang et al. Mol. Cell. Biol. 2008, 6262; Chung et al. J Biol Chem 2013, 5534. В дополнение к его хорошо задокументированным онкогенным функциям в транскрипции и трансляции, фактор транскрипции MYC также обеспечивает надлежащий сплайсинг предшественника информационной РНК как важный шаг в лимфомагенезе. Koh et al. Nature 2015, 523 7558; Hsu et al. Nature 2015 525, 384.

[0007] Обнаружение факторов, от которых зависит рак, может дать информацию о терапевтических стратегиях и выявить предполагаемые мишени для лекарственных средств. При обобщении данных комплексного геномного профилирования линий раковых клеток и функциональной характеристики зависимостей раковых клеток, недавно было обнаружено, что утрата фермента метилтиоаденозинфосфорилазы (MTAP) обуславливает селективную зависимость от протеин-аргинин-метилтрансферазы 5 (PRMT5) и его связывающего партнера WDR77. MTAP часто утрачивается вследствие его близости к обычно удаляемому гену-супрессору опухоли, CDKN2A. Клетки, несущие делеции MTAP, обладают повышенными внутриклеточными концентрациями метилтиоаденозина (МТА, метаболита, расщепляемого MTAP). Кроме того, МТА специфически ингибирует ферментативную активность PRMT5. Введение либо МТА, либо низкомолекулярного

ингибитора PRMT5 демонстрирует преимущественное нарушение жизнеспособности МТАР-нулевых линий раковых клеток по сравнению с изогенными аналогами, экспрессирующими МТАР. В совокупности полученные данные показывают, что PRMT5 является потенциальной уязвимой стороной для нескольких раковых линий, усиленной общим геномным изменением «пассажира».

Роль PRMT5 при гемоглобинопатиях

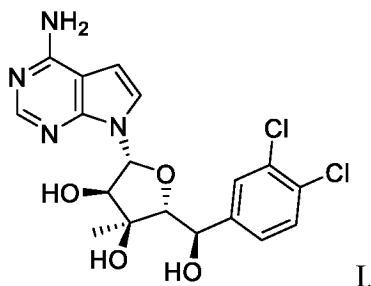
[0008] Переключение подтипа гена глобина человека с эмбрионального на взрослый в процессе развития, которое начинается при рождении, знаменует начало гемоглобинопатий, β -талассемии и серповидно-клеточной анемии (SCD). Обнаружение того, что повышенная экспрессия гена глобина взрослого человека (в условиях наследственной персистенции мутаций фетального гемоглобина [HPFH]) значительно облегчает клиническую тяжесть талассемии и SCD, побудило к поиску терапевтических стратегий для реверсирования сайленсинга гена гамма-глобина. Центральным моментом в сайленсинге гамма-генов является метилирование ДНК, которое маркирует критические динуклеотиды CpG, фланкирующие сайт начала транскрипции гена в эритроидных клетках костного мозга взрослого человека. Было показано, что эти метки устанавливаются как следствие рекрутирования ДНК-метилтрансферазы, DNMT3A, на гамма-промотор под действием протеин-аргинин-метилтрансферазы PRMT5. Zhao et al. Nat Struct Mol Biol. 2009 16, 304. PRMT5-опосредованное метилирование гистона H4R3 рекрутирует DNMT3A, связывая гистон и метилирование ДНК при сайленсинге гена.

[0009] PRMT5 индуцирует репрессивную гистоновую метку H4R3me2s, которая служит матрицей для прямого связывания DNMT3A и последующего метилирования ДНК. Потеря связывания PRMT5 или его ферментативной активности приводит к деметилированию динуклеотидов CpG и активации гена. В дополнение к метке H4R3me2s и метилированию ДНК, связывание PRMT5 с гамма-промотором и его ферментативная активность важны для сборки мультипротеинового комплекса на гамма-промоторе, который индуцирует ряд скоординированных репрессивных эпигенетических меток. Нарушение указанного комплекса приводит к реактивации экспрессии гамма-гена. Представленные исследования обеспечивают основу для разработки ингибиторов PRMT5 в качестве прицельной терапии в случае талассемии и SCD.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0010] Настоящее описание относится к фармацевтически приемлемым солям (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-

дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола, т.е. соединения формулы I:



[0011] Настоящее описание также относится к малеатным, гидрохлоридным, оксалатным, фосфатным и бисульфатным солям формулы I.

[0012] Также описаны кристаллические формы таких солей, а также фармацевтические композиции, содержащие указанные соли, и способы применения указанных солей.

[0013] Настоящее описание также относится к кристаллическим формам соединения формулы I, а также к фармацевтическим композициям, содержащим указанные формы, и описаны также способы применения указанных форм.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0014] На фиг. 1 представлен профиль РПД малеатной соли, имеющей формулу IA.

[0015] На фиг. 2 представлен профиль РПД малеатной соли, имеющей формулу IA.

[0016] На фиг. 3 представлена термограмма ДСК малеатной соли, имеющей формулу IA.

[0017] На фиг. 4 представлен профиль ТГА малеатной соли, имеющей формулу IA.

[0018] На фиг. 5 представлен профиль ТГА и термограмма ДСК малеатной соли, имеющей формулу IA.

[0019] На фиг. 6 представлен профиль РПД гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.

[0020] На фиг. 7 представлен профиль РПД гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.

[0021] На фиг. 8 представлен профиль РПД гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.

[0022] На фиг. 9 представлена термограмма ДСК гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.

[0023] На фиг. 10 представлен профиль ТГА гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.

[0024] На фиг. 11 представлен профиль ТГА и термограмма ДСК гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.

[0025] На фиг. 12 представлен профиль РПД оксалатной соли, имеющей формулу IC.

[0026] На фиг. 13 представлен профиль РПД фосфатной соли, имеющей формулу ID.

[0027] На фиг. 14 представлен профиль РПД малеатной соли, имеющей формулу IA.

- [0028] На фиг. 15 представлена термограмма ДСК малеатной соли, имеющей формулу IA.
- [0029] На фиг. 16 представлен профиль ТГА малеатной соли, имеющей формулу IA.
- [0030] На фиг. 17 представлен профиль РПД гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.
- [0031] На фиг. 18 представлена термограмма ДСК гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.
- [0032] На фиг. 19 представлен профиль ТГА гидрохлоридной соли, имеющей формулу IB.
- [0033] На фиг. 20 представлен профиль РПД формулы IB, формы I.
- [0034] На фиг. 21 представлена термограмма ДСК формулы IB, формы I.
- [0035] На фиг. 22 представлен профиль ТГА формулы IB, формы I.
- [0036] На фиг. 23 представлен профиль ДСП формулы IB, формы I.
- [0037] На фиг. 24 представлено сравнение РПД формулы IB, формы I, до (сверху) и после (снизу) ДСП.
- [0038] На фиг. 25 представлен ^1H ЯМР (400 МГц; ДМСО- d_6) формулы IB, формы I.
- [0039] На фиг. 26 представлен профиль РПД формулы IB, формы II.
- [0040] На фиг. 27 представлена термограмма ДСК формулы IB, формы II.
- [0041] На фиг. 28 представлен профиль ТГА формулы IB, формы II.
- [0042] На фиг. 29 представлен ^1H ЯМР (400 МГц; MeOH- d_4) формулы IB, формы II.
- [0043] На фиг. 30 представлен профиль ДСП формулы IB, формы II.
- [0044] На фиг. 31 представлено сравнение РПД формулы IB, формы II, до (сверху) и после (снизу) ДСП.
- [0045] На фиг. 32 представлен профиль РПД формулы IB, формы III.
- [0046] На фиг. 33 представлена термограмма ДСК формулы IB, формы III.
- [0047] На фиг. 34 представлен профиль ТГА формулы IB, формы III.
- [0048] На фиг. 35 представлен ^1H ЯМР (400 МГц; ДМСО- d_6) формулы IB, формы III.
- [0049] На фиг. 36 представлен профиль ДСП формулы IB, формы III.
- [0050] На фиг. 37 представлено сравнение РПД формулы IB, формы III, до (сверху) и после (снизу) ДСП.
- [0051] На фиг. 38 представлен профиль РПД формулы IB, формы IV.
- [0052] На фиг. 39 представлена термограмма ДСК формулы IB, формы IV.
- [0053] На фиг. 40 представлен профиль ТГА формулы IB, формы IV.
- [0054] На фиг. 41 представлен ^1H ЯМР (400 МГц; ДМСО- d_6) формулы IB, формы IV.
- [0055] На фиг. 42 представлен профиль РПД кристаллической формы формулы IB.
- [0056] На фиг. 43 представлена термограмма ДСК кристаллической формы формулы IB.
- [0057] На фиг. 44 представлен профиль ТГА кристаллической формы формулы IB.

- [0058] На фиг. 45 представлен профиль РПД фосфатной соли, имеющей формулу ID.
- [0059] На фиг. 46 представлена термограмма ДСК фосфатной соли, имеющей формулу ID.
- [0060] На фиг. 47 представлен профиль ТГА фосфатной соли, имеющей формулу ID.
- [0061] На фиг. 48 представлен профиль РПД кристаллической формы соединения, имеющего формулу I, формы I.
- [0062] На фиг. 49 представлена термограмма ДСК кристаллической формы соединения, имеющего формулу I, формы I.
- [0063] На фиг. 50 представлен профиль ТГА формулы I, формы I.
- [0064] На фиг. 51 представлен ^1H ЯМР (400 МГц; MeOH- d_4) формулы I, формы I.
- [0065] На фиг. 52 представлен профиль ДСП формулы I, формы I.
- [0066] На фиг. 53 представлено сравнение РПД до (сверху) и после (снизу) ДСП для формулы I, формы I.
- [0067] На фиг. 54 представлен профиль РПД формулы I, формы II.
- [0068] На фиг. 55 представлена термограмма ДСК формулы I, формы II.
- [0069] На фиг. 56 представлен профиль РПД формулы I, формы III.
- [0070] На фиг. 57 представлена термограмма ДСК формулы I, формы III.
- [0071] На фиг. 58 представлен профиль РПД формулы I, формы II.
- [0072] На фиг. 59 представлена термограмма ДСК формулы I, формы II.
- [0073] На фиг. 60 представлен профиль РПД формулы I, формы II.
- [0074] На фиг. 61 представлена термограмма ДСК формулы I, формы II.
- [0075] На фиг. 62 представлен профиль РПД формулы I, формы II.
- [0076] На фиг. 63 представлена термограмма ДСК формулы I, формы II.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЛЛЮСТРАТИВНЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0077] Настоящее изобретение может быть более понятно со ссылкой на следующее описание, включая следующие определения и примеры. Некоторые признаки описанных композиций и способов, которые описаны в настоящем документе в контексте отдельных аспектов, могут быть также представлены в комбинации, в одном аспекте. Альтернативно, различные признаки описанных композиций и способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, также могут быть представлены по отдельности или в любой подкомбинации.

[0078] «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или пригодный для одобрения регулирующим органом федерального правительства или правительства штата,

или соответствующим органом в странах за пределами США, или перечисленный в Фармакопее США или других известных фармакопеях для применения для животных, например, для людей.

[0079] «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения согласно настоящему описанию, которая является фармацевтически приемлемой и обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли нетоксичны, могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот, а также соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислот, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, цикlopentanпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюконовая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, трет-бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.; или (2) соли, образованные при замене кислотного протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например, ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или при его координации с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т.п. Соли дополнительно включают, лишь в качестве примера, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и т.п.; и если соединение содержит основную функциональность, – соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат, фосфат, сульфат, бисульфат и т.п.

[0080] «Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавляемое в

фармакологическую композицию или иным образом используемое в качестве среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента, и которое является совместимым с ним. Примеры вспомогательных веществ включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

[0081] «Сольват» относится к физической ассоциации соединения формулы I с одной или более молекулами растворителя.

[0082] «Субъект» включает людей. Термины «человек», «пациент» и «субъект» использованы в данном контексте взаимозаменяемо.

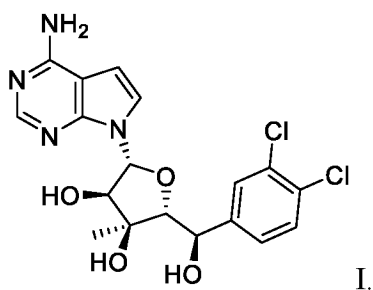
[0083] «Лечить» или «лечение» любого заболевания или нарушения относится, в одном варианте реализации, к облегчению заболевания или нарушения (т.е. к остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом варианте реализации «лечить» или «лечение» относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть незаметным для субъекта. В других вариантах реализации «лечить» или «лечение» относится к модулированию заболевания или нарушения, либо физически (например, стабилизация заметного симптома), либо физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо оба варианта. В другом варианте реализации «лечить» или «лечение» относится к отсрочке возникновения заболевания или нарушения.

[0084] «Соединения согласно настоящему описанию» и эквивалентные выражения включают фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I, описанные в настоящем документе, а также их подвиды, и указанные выражения включают стереоизомеры (например, энантимеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры), если это допустимо по контексту.

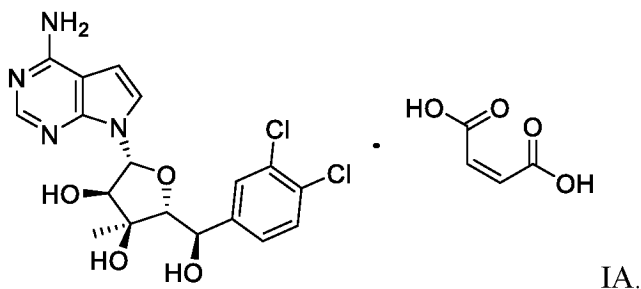
[0085] В данном контексте термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое имеет относительное содержание изотопов у одного или более атомов, которые образуют указанное соединение, которое выше природной распространенности. Например, «изотопный вариант» соединения может иметь радиоактивную метку, т.е. содержать один или более радиоактивных изотопов, или может быть мечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H или D), углерод-13 (^{13}C), азот-15 (^{15}N) или т.п. Следует понимать, что в соединении, в котором сделана изотопная замена, могут варьироваться следующие атомы, при их наличии, так что, например, любой атом водорода может представлять собой $^2\text{H}/\text{D}$, любой атом углерода может представлять собой ^{13}C , или любой атом азота может представлять собой ^{15}N , и что присутствие и замена таких атомов может быть обнаружена специалистом в данной области техники.

[0086] Также следует понимать, что соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но разную природу или последовательность связывания их атомов или расположение их атомов в пространстве, называют «изомерами». Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называют «стереоизомерами», например, диастереомеры, энантиомеры и атропизомеры. Соединения согласно настоящему описанию могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, такие соединения могут быть получены как отдельные (*R*)- или (*S*)-стереоизомеры у каждого асимметричного центра, или в форме их смесей. Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в данном описании и формуле изобретения включает все стереоизомеры и их смеси, рацемические или иные. Если в структуре существует один хиральный центр, но для данного центра не указана конкретная стереохимия, то такая структура включает оба энантиомера по отдельности или в виде смеси энантиомеров. Если в структуре существует более одного хирального центра, но для данных центров не указана конкретная стереохимия, то такая структура включает все энантиомеры и диастереомеры по отдельности или в виде смеси. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

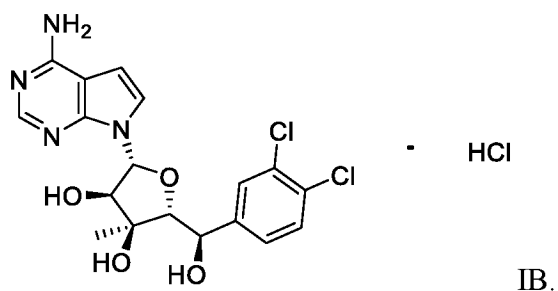
[0087] В некоторых аспектах настоящее описание относится к фармацевтически приемлемым солям соединения формулы I:



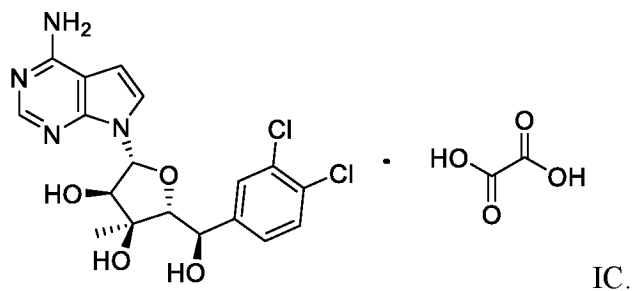
[0088] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой малеатную соль, которая имеет формулу IA:



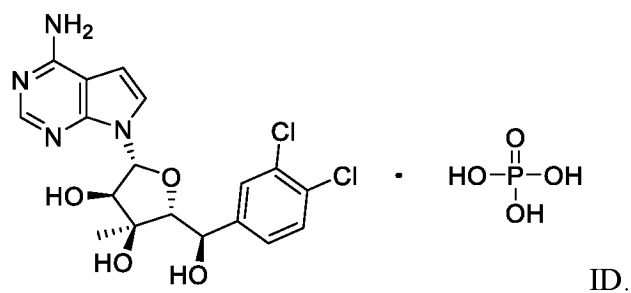
[0089] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой гидрохлоридную соль, которая имеет формулу IB:



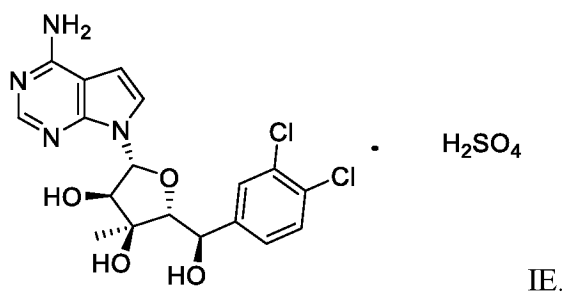
[0090] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой оксалатную соль, которая имеет формулу IC:



[0091] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой фосфатную соль, которая имеет формулу ID:



[0092] В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I представляет собой бисульфатную соль, которая имеет формулу IE:



[0093] В некоторых аспектах настоящее описание относится к кристаллическим формам фармацевтически приемлемых солей соединения формулы I.

[0094] В некоторых вариантах реализации настоящее описание относится к кристаллическим формам солей формулы IA, IB, IC, ID или IE.

[0095] В других аспектах настоящее описание относится к кристаллическим формам соединения формулы I.

[0096] Кристаллические формы солей формулы IA, IB, IC, ID или IE и кристаллические формы формулы I согласно настоящему описанию могут иметь преимущественные свойства, включая одно или более из химической или полиморфной чистоты, сыпучести, растворимости, скорости растворения, биодоступности, морфологии или кристаллической структуры, стабильности, например, химической стабильности, термической стабильности и механической стабильности в отношении полиморфного превращения, стабильности при хранении; гигроскопичности, низкого содержания остаточных растворителей и преимущественных характеристик для переработки и транспортировки, таких как способность к прессованию или насыпная плотность.

[0097] Кристаллическая форма может быть упомянута в настоящем документе как охарактеризованная графическими данными, «представленными на» фигуре. Такие данные включают, например, порошковые рентгеновские дифрактограммы (РПД), термограммы дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) или профили термогравиметрического анализа (ТГА). Как известно в данной области техники, графические данные потенциально обеспечивают дополнительную техническую информацию для дальнейшего уточнения соответствующей твердой формы, которая может быть не обязательно описана только со ссылкой на числовые значения или положения пиков. Таким образом, термин «по существу такой, как показан» в отношении графических данных на фигуре означает в данном контексте профиль, который не обязательно идентичен изображенному, но который находится в пределах экспериментальной ошибки или отклонений, при толковании специалистом в данной области техники. Специалисты в данной области техники могут без труда сравнить графические данные на фигурах, приведенных в настоящем документе, с графическими данными, полученными для неизвестной кристаллической формы, и подтвердить, что два набора графических данных описывают одну и ту же кристаллическую форму или две различные кристаллические формы.

[0098] Твердая кристаллическая форма может быть упомянута в настоящем документе как «полиморфно чистая» или как «по существу не содержащая других форм». При использовании в данном контексте выражение «по существу не содержащая других форм» означает, что указанная твердая форма содержит примерно 20% или менее, примерно 10% или менее, примерно 5% или менее, примерно 2% или менее, примерно 1% или менее или 0% любых других форм рассматриваемого соединения при измерении, например, с помощью РПД. Например, следует понимать, что твердая форма формулы IA, описанная в

настоящем документе как по существу не содержащая других твердых форм, содержит более примерно 80% (мас./мас.), более примерно 90% (мас./мас.), более примерно 95% (мас./мас.), более примерно 98% (мас./мас.), более примерно 99% (мас./мас.) или примерно 100% рассматриваемой твердой формы формулы IA. Соответственно, в некоторых вариантах реализации настоящего документа описанные твердые формы формулы IA могут содержать от примерно 1% до примерно 20% (мас./мас.), от примерно 5% до примерно 20% (мас./мас.) или от примерно 5% до примерно 10% (мас./мас.) одной или более других твердых форм формулы IA.

[0099] В данном контексте, если не указано иное, записанные пики РПД измерены с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54\text{\AA}$.

[00100] Модификатор «примерно» следует понимать как описывающий диапазон, определенный абсолютными значениями двух конечных точек. Например, выражение «от примерно 2 до примерно 4» также описывает диапазон «от 2 до 4». При использовании для модификации одного числа термин «примерно» относится к плюс или минус 10% указанного числа и включает само указанное число. Например, «примерно 10%» означает диапазон от 9% до 11%, и «примерно 1» означает 0,9-1,1.

Формула IA (малеатная соль формулы I)

[00101] В некоторых аспектах настоящее описание относится к кристаллической форме малеатной соли формулы I, т.е. к формуле IA. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA по существу не содержит других твердых форм формулы IA.

[00102] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 1. Профиль РПД кристаллической формы формулы IA, представленный на фиг. 1, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 1:

Таблица 1. Данные РПД для кристаллической формы формулы IA, представленные на фиг. 1

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,479	16,1157	5
6,68	13,2205	50,3
10,441	8,4659	8,5
10,959	8,0664	13,4

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
13,72	6,4489	32,4
14,879	5,9489	31,8
16,319	5,4271	100
16,839	5,2606	59,6
17,679	5,0126	20,9
18,762	4,7256	26,1
19,379	4,5765	39,8
20,419	4,3457	53,7
21,441	4,1408	28,4
22,04	4,0296	9,1
23,12	3,8438	22,5
23,862	3,726	9,2
25,4	3,5037	51
25,859	3,4426	27,4
26,619	3,3459	46,7
27,057	3,2928	27
27,9	3,1952	31,8
29,08	3,0681	38,2
30,741	2,9061	21,1
31,358	2,8503	12,6
32,738	2,7332	11
33,539	2,6697	16,3
34,917	2,5675	4,3
36,499	2,4597	14,8
37,3	2,4087	19,4
38,401	2,3422	3,8
39,72	2,2674	12
41,16	2,1913	10,5
41,618	2,1683	9,6
42,817	2,1103	3,8
43,56	2,076	13,8

[00103] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других

аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 1.

[00104] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пик при $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $6,7^\circ$, $11,0^\circ$ и $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $6,7^\circ$, $16,3^\circ$, $20,4^\circ$ и $30,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $6,7^\circ$, $14,9^\circ$, $16,3^\circ$ и $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $6,7^\circ$, $11,0^\circ$, $14,9^\circ$, $16,3^\circ$, $16,8^\circ$, $20,4^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $6,7^\circ$, $16,3^\circ$, $20,4^\circ$, $25,4^\circ$ и $30,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $6,7^\circ$, $11,0^\circ$, $14,9^\circ$, $16,3^\circ$, $16,8^\circ$, $20,4^\circ$, $25,4^\circ$, $25,9^\circ$, $27,9^\circ$, $29,1^\circ$ и $30,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

[00105] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из $6,7^\circ$, $11,0^\circ$, $14,9^\circ$, $16,3^\circ$, $16,8^\circ$, $20,4^\circ$, $25,4^\circ$, $25,9^\circ$, $27,9^\circ$, $29,1^\circ$ и $30,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из $6,7^\circ$, $11,0^\circ$, $14,9^\circ$, $16,3^\circ$, $16,8^\circ$, $20,4^\circ$, $25,4^\circ$, $25,9^\circ$, $27,9^\circ$, $29,1^\circ$ и $30,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых

вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 6,7, 11,0, 14,9, 16,3, 16,8, 20,4, 25,4, 25,9, 27,9, 29,1 и 30,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 6,7, 11,0, 14,9, 16,3, 16,8, 20,4, 25,4, 25,9, 27,9, 29,1 и 30,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при семи или более из 6,7, 11,0, 14,9, 16,3, 16,8, 20,4, 25,4, 25,9, 27,9, 29,1 и 30,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00106] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 2. Профиль РПД кристаллической формы формулы IA, представленный на фиг. 2, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 2:

Таблица 2. Данные РПД для кристаллической формы формулы IA, представленные на фиг. 2

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
3,10	28,439	34
8,29	10,656	45
9,36	9,443	13
10,23	8,639	18
11,00	8,038	18
13,03	6,789	40
13,53	6,538	11
14,12	6,266	11
14,56	6,080	100
15,33	5,777	32
15,77	5,615	14
16,30	5,434	70
16,66	5,317	24
17,81	4,977	18
18,22	4,865	12
18,45	4,805	28
18,83	4,710	7
19,32	4,592	16
19,66	4,511	13
19,84	4,471	10
20,19	4,394	7
20,60	4,308	6
20,96	4,234	7
21,67	4,098	8
21,90	4,055	8

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
22,12	4,015	13
22,57	3,936	10
22,96	3,870	11
23,66	3,757	11
24,73	3,597	7
25,11	3,543	15
25,48	3,493	17
25,66	3,469	19
25,97	3,428	10
26,26	3,392	33
26,53	3,356	23
27,01	3,298	36
27,19	3,277	31
27,52	3,239	10
27,82	3,204	8
28,27	3,155	12
28,55	3,124	17
29,36	3,040	11
29,79	2,997	11

[00107] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других

аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2. В других аспектах кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 2.

[00108] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пик при $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $13,0^\circ$, $14,6^\circ$ и $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $8,3^\circ$, $13,0^\circ$, $14,6^\circ$, $16,3^\circ$, $26,3^\circ$ и $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $8,3^\circ$, $13,0^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,7^\circ$, $27,0^\circ$ и $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $3,1^\circ$, $8,3^\circ$, $13,0^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$ и $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,7^\circ$, $18,4^\circ$, $26,3^\circ$, $27,0^\circ$ и $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $3,1^\circ$, $8,3^\circ$, $13,0^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,7^\circ$, $18,4^\circ$, $26,3^\circ$, $26,5^\circ$, $27,0^\circ$ и $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

[00109] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из $3,1^\circ$, $8,3^\circ$, $13,0^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,7^\circ$, $18,4^\circ$, $26,3^\circ$, $26,5^\circ$, $27,0^\circ$ и $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из $3,1^\circ$, $8,3^\circ$, $13,0^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,7^\circ$, $18,4^\circ$, $26,3^\circ$, $26,5^\circ$, $27,0^\circ$ и $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из $3,1^\circ$, $8,3^\circ$, $13,0^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,7^\circ$, $18,4^\circ$, $26,3^\circ$, $26,5^\circ$, $27,0^\circ$ и $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из $3,1^\circ$, $8,3^\circ$, $13,0^\circ$, $14,6^\circ$, $15,3^\circ$, $16,3^\circ$, $16,7^\circ$, $18,4^\circ$, $26,3^\circ$, $26,5^\circ$, $27,0^\circ$ и $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA

характеризуется профилем РПД, содержащим пики при семи или более из 3,1, 8,3, 13,0, 14,6, 15,3, 16,3, 16,7, 18,4, 26,3, 26,5, 27,0 и 27,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00110] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 3. На фиг. 3 показано, что кристаллическая форма формулы IA образует эндотермический пик при 206,69 °C с температурой начала пика 204,70 °C и энтальпией плавления 137,1 Дж/г, при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 207 °C. В других вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется энтальпией плавления по ДСК примерно 137 Дж/г.

[00111] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как представлен на фиг. 4, при нагревании со скоростью 20 °C/мин. На фиг. 4 показано, что кристаллическая форма формулы IA теряет примерно 0,03% массы при нагревании до примерно 150 °C.

[00112] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК и профилем ТГА, как показаны на фиг. 5. На фиг. 5 показано, что кристаллическая форма формулы IA образует эндотермический пик при 184,92 °C с температурой начала пика 179,82 °C, при нагревании со скоростью 10 К/мин.

[00113] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 185 °C при нагревании со скоростью 10 К/мин. На фиг. 5 показано, что кристаллическая форма формулы IA теряет примерно 12,3% массы при нагревании до примерно 210 °C.

[00114] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IA характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 6,7, 14,9, 16,3 и 20,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, и термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 207 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00115] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA имеет по существу такой профиль РПД, как представлен на фиг. 14.

[00116] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA имеет по существу такую термограмму ДСК, как представлена на фиг. 15.

[00117] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IA имеет по существу такой профиль ТГА, как представлен на фиг. 16.

Формула IV (HCl соль формулы I)

[00118] В некоторых аспектах настоящее описание относится к кристаллической форме гидрохлоридной соли, т.е. к формуле IV. В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV по существу не содержит других твердых форм формулы IV.

[00119] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 6. Профиль РПД кристаллической формы формулы IV, представленный на фиг. 6, содержит углы отражения (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$ градуса $2\text{-}\theta$), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 3:

Таблица 3. Данные РПД для кристаллической формы формулы IV, представленные на фиг. 6

Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$ градуса $2\text{-}\theta$)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,439	16,2337	33,7
10,901	8,1096	32,7
15,159	5,8399	19,7
15,58	5,6829	9,3
16,4	5,4005	100
17,2	5,1512	5,1
21,2	4,1874	21,1
21,941	4,0477	7,5
22,798	3,8974	4
24,2	3,6746	26
25,802	3,4501	5,8
26,26	3,3909	7,7
27,521	3,2384	36,3
28	3,184	13,8
30,521	2,9265	4,6
33,259	2,6916	8
34,642	2,5873	5,7
35,96	2,4954	5,8
40,019	2,2511	4,1

[00120] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 3. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 3. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV

[00122] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 5,4, 10,9, 16,4, 21,2, 24,2 и 27,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 5,4, 10,9, 16,4, 21,2, 24,2 и 27,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая

форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 5,4, 10,9, 16,4, 21,2, 24,2 и 27,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00123] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 9. На фиг. 9 показано, что кристаллическая форма формулы IV образует эндотермический пик при 191,42 °C (начало при 179,71 °C; 37,63 Дж/г), затем экзотермический пик при 209,27 °C (начало при 200,36 °C; 79,45 Дж/г), затем еще один эндотермический пик при 268,11 °C (начало при 261,51 °C; 93,73 Дж/г), при нагревании при 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 191 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В других вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 268 °C, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00124] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как представлен на фиг. 10, при нагревании со скоростью 20 °C/мин. На фиг. 10 показано, что кристаллическая форма формулы IV теряет примерно 0,8 % массы при нагревании до примерно 150 °C.

[00125] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 7. Профиль РПД кристаллической формы формулы IV, представленный на фиг. 7, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 4:

Таблица 4. Данные РПД для кристаллической формы формулы IV, представленные на фиг. 7

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
4,979	17,732	64,3
10,06	8,7856	12
13,72	6,4491	11,1
15,2	5,8241	100
17,153	5,165	12,4
19,099	4,643	7,3
20,359	4,3585	14,5
21,319	4,1642	13,3
24,28	3,6628	25,6
25,659	3,4689	14,5
27,919	3,1931	7,9
30,8	2,9006	33,1

[00126] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 4.

[00127] В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пик при $5,0^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $5,0^\circ$, $15,2^\circ$ и $24,3^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $5,0^\circ$, $15,2^\circ$, $24,3^\circ$ и $30,8^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $5,0^\circ$, $10,1^\circ$, $13,7^\circ$, $15,2^\circ$, $17,1^\circ$, $24,3^\circ$ и $30,8^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-

тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,1, 24,3 и 30,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00128] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 5,0, 10,1, 13,7, 15,2, 17,1, 24,3 и 30,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 5,0, 10,1, 13,7, 15,2, 17,1, 24,3 и 30,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 5,0, 10,1, 13,7, 15,2, 17,1, 24,3 и 30,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00129] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 8. Профиль РПД кристаллической формы формулы IV, представленный на фиг. 8, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 5:

Таблица 5. Данные РПД для кристаллической формы формулы IV, представленные на фиг. 8

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
4,94	17,875	44
7,13	12,385	32
8,32	10,614	20
10,01	8,829	15
10,45	8,461	15
11,39	7,765	100
11,65	7,587	70
11,97	7,388	15
12,42	7,120	25
13,61	6,499	43
14,31	6,185	22
14,92	5,934	15
15,13	5,852	49
16,49	5,371	27
16,72	5,299	71
16,88	5,248	33
17,04	5,198	49
17,94	4,941	15
18,48	4,798	17
18,80	4,717	15
19,12	4,637	21
19,67	4,509	15

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
19,89	4,459	21
20,31	4,368	30
20,54	4,320	19
21,02	4,223	75
22,35	3,974	60
23,05	3,856	47
23,47	3,788	32
23,84	3,730	35
24,40	3,645	19
24,78	3,590	18
25,02	3,557	13
25,55	3,483	14
26,80	3,324	14
27,32	3,262	19
28,39	3,141	12
28,87	3,090	15
29,07	3,070	19
29,30	3,045	19
29,69	3,006	32

[00130] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД,

содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5.

[00131] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пик при $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $15,1^\circ$ и $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $4,9^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$ и $15,1^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $4,9^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $15,1^\circ$ и $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $4,9^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $15,1^\circ$, $16,7^\circ$ и $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $4,9^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $15,1^\circ$, $16,7^\circ$, $21,0^\circ$ и $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $4,9^\circ$, $7,1^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,6^\circ$, $14,3^\circ$, $15,1^\circ$, $16,5^\circ$, $16,7^\circ$, $16,9^\circ$, $17,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,4^\circ$, $23,0^\circ$, $23,5^\circ$ и $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета.

[00132] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из $4,9^\circ$, $7,1^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,6^\circ$, $14,3^\circ$, $15,1^\circ$, $16,5^\circ$, $16,7^\circ$, $16,9^\circ$, $17,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,4^\circ$, $23,0^\circ$, $23,5^\circ$ и $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из $4,9^\circ$, $7,1^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,6^\circ$, $14,3^\circ$, $15,1^\circ$, $16,5^\circ$, $16,7^\circ$, $16,9^\circ$, $17,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,4^\circ$, $23,0^\circ$, $23,5^\circ$ и $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из $4,9^\circ$, $7,1^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,6^\circ$, $14,3^\circ$, $15,1^\circ$, $16,5^\circ$, $16,7^\circ$, $16,9^\circ$, $17,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,4^\circ$, $23,0^\circ$, $23,5^\circ$ и $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из $4,9^\circ$, $7,1^\circ$, $11,4^\circ$, $11,6^\circ$, $12,4^\circ$, $13,6^\circ$, $14,3^\circ$, $15,1^\circ$, $16,5^\circ$, $16,7^\circ$, $16,9^\circ$, $17,0^\circ$, $20,3^\circ$, $21,0^\circ$, $22,4^\circ$, $23,0^\circ$, $23,5^\circ$ и $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания

кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при семи или более из 4,9, 7,1, 11,4, 11,6, 12,4, 13,6, 14,3, 15,1, 16,5, 16,7, 16,9, 17,0, 20,3, 21,0, 22,4, 23,0, 23,5 и 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00133] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК и профилем ТГА, как представлены на фиг. 11. На фиг. 11 показано, что кристаллическая форма формулы IV образует эндотермический пик при 195,92 °C с температурой начала пика 185,27 °C, затем эндотермический пик при 260,97 °C началом пика при 252,35 °C, при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 196 °C при нагревании со скоростью 10 °C. В других вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 261 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин. На фиг. 11 показано, что кристаллическая форма формулы IV теряет примерно 4,9% массы при нагревании до примерно 150 °C.

[00134] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 17. Профиль РПД кристаллической формы формулы IV, представленный на фиг. 17, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 5A:

Таблица 5A. Данные РПД для кристаллической формы формулы IV, представленные на фиг. 17

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,301	16,6585	38,4
11,779	7,5067	18,3
14,04	6,3026	20,4
15,48	5,7193	100
17,261	5,1331	52,3
19,238	4,6098	12,7
20,56	4,3164	28,5
21,541	4,122	39,1
22,9	3,8803	19,9
24,5	3,6304	72,5
25,82	3,4476	24,1
27,999	3,1841	26,6
28,797	3,0977	10,9
30,98	2,8841	47
33,279	2,69	9,7

РПД, содержащим пики при 5,3, 15,5, 17,3, 24,5, 28,0 и 31,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 5,3, 15,5, 17,3, 21,5, 24,5, 28,0 и 31,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00137] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 5,3, 15,5, 17,3, 21,5, 24,5, 28,0 и 31,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 5,3, 15,5, 17,3, 21,5, 24,5, 28,0 и 31,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 5,3, 15,5, 17,3, 21,5, 24,5, 28,0 и 31,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 5,3, 15,5, 17,3, 21,5, 24,5, 28,0 и 31,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00138] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 18. На фиг. 18 показано, что кристаллическая форма формулы IV образует эндотермический пик при 188,22 °C (начало при 179,07 °C; 20,35 Дж/г), затем экзотермический пик при 211,79 °C (начало при 205,18 °C; 47,98 Дж/г), затем еще один эндотермический пик при 266,76 °C (начало при 260,76 °C; 45,59 Дж/г), при нагревании при 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 188 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В других вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 267 °C, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00139] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как показан на фиг. 19, при нагревании со скоростью 20 °C/мин.

[00140] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV (форма I) имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 20. Профиль РПД формы I формулы IV, представленный на фиг. 20, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 5B:

Таблица 5В. Данные РПД для кристаллической формы формулы IV, формы I, представленные на фиг. 20

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
4,558	19,3693	11,3
8,819	10,0189	12,2
13,159	6,7223	100
14,302	6,1879	17,1
16,138	5,4877	10,9
17,46	5,075	57,6
18,239	4,86	17,1
18,84	4,7063	16,7
19,539	4,5394	23,3
20,241	4,3837	21
20,896	4,2477	9,6
22,48	3,9517	10,7
24,28	3,6628	16,1
24,86	3,5785	31,7
26,28	3,3883	28,9
27,741	3,2132	21,6
28,34	3,1466	39,4
29,68	3,0075	10,1
30,76	2,9043	13,9
31,78	2,8134	7,7
32,999	2,7122	11,3
34,64	2,5874	8,8
35,919	2,4981	9,9
37,142	2,4186	15,4
40,24	2,2392	12,4
41,178	2,1904	9,2

[00141] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов,

указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5В.

[00142] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,2 и 17,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,2, 17,5, 26,3 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,2, 17,5, 18,8, 19,5 и 20,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,2, 17,5, 24,9, 26,3 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,2, 17,5, 18,8, 19,5, 20,2, 24,9, 26,3 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00143] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 13,2, 17,5, 18,8, 19,5, 20,2, 24,9, 26,3 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 13,2, 17,5, 18,8, 19,5, 20,2, 24,9, 26,3 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 13,2, 17,5, 18,8, 19,5, 20,2, 24,9, 26,3 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма I, характеризуется

профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 13,2, 17,5, 18,8, 19,5, 20,2, 24,9, 26,3 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00144] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 21. На фиг. 21 показано, что кристаллическая форма формулы IV образует эндотермический пик при 271,44 °C (начало при 265,22 °C; 156,4 Дж/г) при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 271 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00145] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма I, может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как показан на фиг. 22, при нагревании со скоростью 20 °C/мин.

[00146] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV (форма II) имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 26. Профиль РПД формы I формулы IV, представленный на фиг. 26, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 5C:

Таблица 5С. Данные РПД для кристаллической формы формулы IV, формы II, представленные на фиг. 26

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,499	16,0566	11,2
10,799	8,186	11,6
11,84	7,4685	14,2
14,3	6,1887	28,4
16,12	5,4938	100
17,38	5,0983	34,3
19,059	4,6528	7,8
19,938	4,4494	9,5
20,919	4,243	20,8
21,86	4,0625	49,6
23,359	3,8051	25,2
24,98	3,5617	97,2
26,9	3,3117	30,5
28,536	3,1254	14,4
30,659	2,9136	13,1
32,32	2,7676	22,3
33,118	2,7027	11
33,738	2,6545	12,5
35,3	2,5405	11
36,581	2,4544	8,3
37,141	2,4187	9,3
37,88	2,3732	14,4

[00147] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов,

указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С. В других аспектах кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5С.

[00148] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 16,1 и 25,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 14,3, 16,1, 17,4 и 21,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 14,3, 16,1, 17,4, 21,9 и 25,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 14,3, 16,1, 17,4, 21,9, 25,0 и 26,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 14,3, 16,1, 17,4, 21,9, 25,0, 26,9 и 32,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00149] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 14,3, 16,1, 17,4, 21,9, 25,0, 26,9 и 32,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 14,3, 16,1, 17,4, 21,9, 25,0, 26,9 и 32,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 14,3, 16,1, 17,4, 21,9, 25,0, 26,9 и 32,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 14,3, 16,1, 17,4, 21,9, 25,0, 26,9 и 32,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00150] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма II, может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 27. На фиг. 27 показано, что кристаллическая форма формулы IV, форма II, образует эндотермический пик при 270,14 °C (начало при 265,48 °C; 163,2 Дж/г) при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 270 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00151] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV, форма II, может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как показан на фиг. 28, при нагревании со скоростью 20 °C/мин.

[00152] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 32. Профиль РПД кристаллической формы формулы IV, формы III, представленный на фиг. 32, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 5D:

Таблица 5D. Данные РПД для кристаллической формы формулы IV, формы III, представленные на фиг. 32

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,399	16,3551	16,5
10,5	8,4181	9,9
11,859	7,4563	13,5
12,8	6,9105	7,6
14,159	6,2498	18,8
15,68	5,6469	100
17,258	5,134	31,2
19,64	4,5164	11,4
20,778	4,2714	16,9
21,739	4,0847	27,9
22,9	3,8802	14,6
23,659	3,7574	9,7
24,62	3,6129	47,1
26,059	3,4165	22,2
28,238	3,1577	16,2
31,321	2,8536	30,4
33,542	2,6695	9,3
36,097	2,4862	8,9
36,782	2,4415	8,4

содержащим пики при 5,4, 15,7, 17,3, 21,7, 24,6, 26,1, 28,2 и 31,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00155] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 5,4, 15,7, 17,3, 21,7, 24,6, 26,1, 28,2 и 31,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 5,4, 15,7, 17,3, 21,7, 24,6, 26,1, 28,2 и 31,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 5,4, 15,7, 17,3, 21,7, 24,6, 26,1, 28,2 и 31,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 5,4, 15,7, 17,3, 21,7, 24,6, 26,1, 28,2 и 31,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00156] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма III, может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 33. На фиг. 33 показано, что кристаллическая форма формулы IB, форма III, образует эндотермический пик при 208,48 °C (начало при 198,06 °C; 74,21 Дж/г) при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма III, характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 208 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00157] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма III, может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как показан на фиг. 34, при нагревании со скоростью 20 °C/мин.

[00158] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 38. Профиль РПД кристаллической формы формулы IB, формы IV, представленный на фиг. 38, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 5E:

Таблица 5Е. Данные РПД для кристаллической формы формулы IB, формы IV, представленные на фиг. 38

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
11,319	7,8109	11,8
12,461	7,0977	9,1
13,061	6,7727	21,1
15,459	5,727	42,1
15,919	5,5626	35,9
16,7	5,3042	59,4
17,46	5,0749	28,3
18,28	4,8493	22,6
19,357	4,5818	10,1
21,48	4,1334	100
22,96	3,8702	27,9
23,84	3,7293	29,8
24,5	3,6304	81,6
25,94	3,432	26,2
26,557	3,3536	22,4
28,34	3,1466	48
28,98	3,0785	34,2
30,681	2,9116	14
31,882	2,8046	15
33,558	2,6682	11,6
34,918	2,5674	14,4
36,258	2,4755	12,1
40,181	2,2424	11,8

[00159] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов,

указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е. В других аспектах кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 5Е.

[00160] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 15,9, 21,5 и 24,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 15,5, 15,9, 16,7, 17,5 и 21,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0 и 24,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,1, 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0, 24,5 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 13,1, 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0, 24,5, 28,3 и 29,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00161] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 13,1, 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0, 24,5, 28,3 и 29,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 13,1, 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0, 24,5, 28,3 и 29,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 13,1, 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0, 24,5, 28,3 и 29,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 13,1, 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0, 24,5, 28,3 и 29,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00162] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма IV, может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 39. На фиг. 39 показано, что кристаллическая форма формулы IB, форма IV, образует эндотермический пик при 220,59 °С (начало при 214,32 °С; 1,323 Дж/г) при нагревании со скоростью 10 °С/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IB, форма IV, характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 221 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

[00163] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB, форма IV, может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как показан на фиг. 40, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.

[00164] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IB имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 42. Профиль РПД кристаллической формы формулы IB, представленный на фиг. 42, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 5F:

Таблица 5F. Данные РПД для кристаллической формы формулы IB, представленные на фиг. 42

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
5,34	16,5357	33,8
11,962	7,3924	21,3
14,118	6,268	25,9
15,581	5,6827	100
17,4	5,0924	51,6
19,039	4,6575	11,4
19,46	4,5578	12
20,88	4,2508	19
21,641	4,1031	41,7
22,823	3,8933	16,3
23,083	3,85	18,1
23,48	3,7857	16
23,516	3,78	14,3
24,6	3,6159	60,6
28,219	3,1597	16,6
30,54	2,9247	15,2
31,3	2,8554	20,7
33,357	2,6839	15,2
35,459	2,5295	11,4
37,037	2,4252	10,2

[00167] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 5,3, 14,1, 15,6, 17,4, 21,6 и 24,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 5,3, 14,1, 15,6, 17,4, 21,6 и 24,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 5,3, 14,1, 15,6, 17,4, 21,6 и 24,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 5,3, 14,1, 15,6, 17,4, 21,6 и 24,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00168] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 43. На фиг. 43 показано, что кристаллическая форма формулы IV образует эндотермический пик при 188,08 °C (начало при 175,78 °C; 42,19 Дж/г), затем экзотермический пик при 219,29 °C (начало при 217,41 °C; 16,86 Дж/г), затем эндотермический пик при 270,66 °C (начало при 266,29 °C; 272,5 Дж/г), при нагревании при 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 188 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IV характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 271 °C, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00169] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IV может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как показан на фиг. 44, при нагревании со скоростью 20 °C/мин.

Формула IC (оксалатная соль формулы I)

[00170] В некоторых аспектах настоящее описание относится к кристаллической форме оксалатной соли, т.е. формулы IC. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC по существу не содержит других твердых форм формулы IC.

[00171] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IC имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 12. Профиль РПД кристаллической формы формулы IC, представленный на фиг. 12, содержит углы отражения (градусы 2-тета

$\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 6:

Таблица 6. Данные РПД для кристаллической формы формулы IC, представленные на фиг. 12

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
9,26	9,545	12
10,52	8,400	100
11,64	7,599	23
12,49	7,081	8
13,06	6,775	24
13,91	6,363	20
14,07	6,289	19
14,23	6,220	42
14,66	6,039	76
14,87	5,953	26
15,18	5,830	12
15,90	5,571	19
16,18	5,473	78
16,76	5,286	11
17,22	5,146	10
17,63	5,027	32
17,74	4,996	43
18,73	4,734	8
19,56	4,534	37
19,80	4,480	19
20,08	4,418	13
20,19	4,394	17
21,38	4,152	12
22,21	4,000	8
22,73	3,909	19
23,11	3,845	17
23,64	3,761	6
24,18	3,678	23
24,36	3,650	19
24,71	3,600	17
25,21	3,530	14
25,66	3,469	19
25,91	3,436	23
26,34	3,380	28
26,58	3,351	15
26,88	3,314	20
27,15	3,281	14
27,55	3,234	21
28,08	3,175	18
28,73	3,105	50
28,93	3,084	52
29,57	3,018	17

[00172] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим девять, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6. В других аспектах кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 6.

[00173] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пик при $10,5^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $10,5^\circ$, $14,7^\circ$, $16,2^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $10,5^\circ$, $14,7^\circ$, $16,2^\circ$ и $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $10,5^\circ$, $14,7^\circ$, $16,2^\circ$, $17,6^\circ$, $17,7^\circ$, $19,6^\circ$, $28,7^\circ$ и $28,9^\circ \pm 0,2^\circ$ 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при $10,5^\circ$, $14,2^\circ$, $14,7^\circ$, $28,7^\circ$ и $28,9^\circ$ градуса

$\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 10,5, 11,6, 13,1, 14,2 и 14,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 10,5, 11,6, 13,1, 14,2, 14,7, 14,9, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00174] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 10,5, 11,6, 13,1, 14,2, 14,7, 14,9, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 10,5, 11,6, 13,1, 14,2, 14,7, 14,9, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 10,5, 11,6, 13,1, 14,2, 14,7, 14,9, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 10,5, 11,6, 13,1, 14,2, 14,7, 14,9, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы IC характеризуется профилем РПД, содержащим пики при семи или более из 10,5, 11,6, 13,1, 14,2, 14,7, 14,9, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

Формула ID (фосфатная соль формулы I)

[00175] В некоторых аспектах настоящее описание относится к кристаллической форме фосфатной соли, т.е. к формуле ID. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID по существу не содержит других твердых форм формулы ID.

[00176] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 13. Профиль РПД кристаллической формы формулы ID, представленный на фиг. 13, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 7:

Таблица 7. Данные РПД для кристаллической формы формулы ID, представленные на фиг. 13

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
3,56	24,804	100
10,72	8,246	55
11,53	7,671	7
11,99	7,378	13
12,64	7,000	5
13,50	6,552	12
13,69	6,463	9
14,04	6,302	11
14,60	6,060	15
15,03	5,889	7
15,56	5,691	27
16,28	5,442	12
17,33	5,112	7
17,73	5,000	6
17,93	4,943	22
18,54	4,783	11
18,68	4,747	21
18,94	4,682	9
19,36	4,580	11
20,66	4,295	6
21,12	4,202	7
21,52	4,125	5
21,82	4,070	7
22,49	3,950	6
23,13	3,843	11
23,56	3,773	8
24,07	3,694	7
24,54	3,625	9
24,74	3,596	19
25,21	3,529	11
25,43	3,500	5
25,85	3,444	10
26,30	3,386	11
27,42	3,250	14
27,59	3,230	12
27,90	3,195	9
28,28	3,154	10
29,20	3,056	5
29,46	3,029	6
29,67	3,008	5
30,35	2,943	7

[00177] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 7. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов,

[00179] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 3,6, 10,7, 15,6, 17,9 и 18,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 3,6, 10,7, 15,6, 17,9 и 18,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-

тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 3,6, 10,7, 15,6, 17,9 и 18,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00180] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 45. Профиль РПД кристаллической формы формулы ID, представленный на фиг. 45, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 7A:

Таблица 7A. Данные РПД для кристаллической формы формулы ID, представленные на фиг. 45

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
10,64	8,3078	25,2
15,14	5,847	12,4
17,08	5,1871	57,8
18,14	4,8863	100
20,04	4,4271	79,9
21,54	4,122	28,3
22,44	3,9587	36,2
24,62	3,613	18,7
26,18	3,4011	98,7
27,278	3,2666	32,7
28,1	3,1729	72,5
29,04	3,0723	16,5
30,3	2,9473	16
33,377	2,6824	11,1
34,277	2,6139	8,3
37,24	2,4125	9,5
38,057	2,3625	9,5
39,557	2,2763	14,7
40,14	2,2446	19,5
44,06	2,0536	11,6
44,06	2,0536	11,6

[00181] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 7A. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 7A. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7A. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных

выше в таблице 7А. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7А. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7А. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7А. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7А. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7А. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7А. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7А. В других аспектах кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7А.

[00182] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пик при 18,1, 20,0, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 18,1, 20,0, 21,5, 22,4, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,1, 18,1, 20,0, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 21,5, 22,4, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00183] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 21,5, 22,4, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 21,5, 22,4, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД,

содержащим пики при четырех или более из 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 21,5, 22,4, 26,2 и 28,1 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 21,5, 22,4, 26,2 и 28,1 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 21,5, 22,4, 26,2 и 28,1 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00184] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 46. На фиг. 46 показано, что кристаллическая форма формулы ID образует эндотермический пик при 160,66 °C (начало при 154,41 °C; 48,38 Дж/г), затем еще один эндотермический пик при 221,37 °C (начало при 201,43 °C; 99,14 Дж/г), при нагревании при 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 161 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин. В других вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы ID характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 221 °C, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

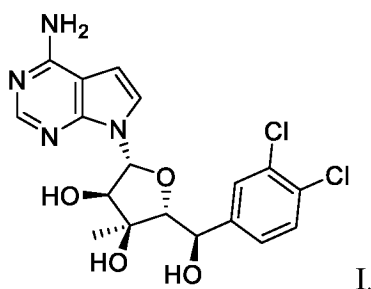
[00185] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы ID может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как представлен на фиг. 47, при нагревании со скоростью 20 °C/мин. На фиг. 47 показано, что кристаллическая форма формулы ID теряет примерно 3,2 % массы при нагревании до примерно 150 °C.

Формула IE (бисульфатная соль формулы I)

[00186] В некоторых аспектах настоящее описание относится к кристаллической форме бисульфатной соли, т.е. формулы IE. В других аспектах кристаллическая форма формулы IE по существу не содержит других твердых форм формулы IE.

Формула I – свободное основание

[00187] В некоторых аспектах настоящее описание относится к кристаллическим формам соединения формулы I:



[00188] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I представляет собой кристаллическую форму I (формула I, форма I). В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма I, имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 48. Профиль РПД кристаллической формы формулы I, формы I, представленный на фиг. 48, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 7B:

Таблица 7B. Данные РПД для кристаллической формы формулы I, формы I, представленные на фиг. 48

Угол (градусы 2-тета $\pm$ 0,2 градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
9,299	9,5031	20,6
11,82	7,4809	9,6
12,8	6,9105	12,8
14,981	5,9089	29,4
15,58	5,683	40,4
17,341	5,1097	100
18,1	4,8971	78,2
19,66	4,5118	37,9
20,42	4,3456	56,9
21,818	4,0701	27,4
23,341	3,808	22,9
24,2	3,6747	38,4
25,2	3,5311	62,1
27,08	3,2901	53,1
28,32	3,1487	46,8
28,799	3,0974	34,5
29,959	2,9801	35,4
30,959	2,8861	14,3
31,839	2,8083	16,8
33,06	2,7073	22,4
33,96	2,6376	16,8
34,74	2,5801	8,8
35,9	2,4994	17,3
36,419	2,4649	29,1

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
38,06	2,3624	13,7
39,08	2,303	9
39,999	2,2522	21,8
41,681	2,1651	29,4
42,417	2,1292	12,8

[00189] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7В.

[00190] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,3 и 18,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,3, 18,1, 25,2 и 27,1 градуса $\pm 0,2$

градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,3, 18,1, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 15,0, 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00191] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 15,0, 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 15,0, 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 15,0, 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 15,0, 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 15,0, 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00192] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма I, может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 49. На фиг. 49 показано, что кристаллическая форма формулы I, форма I, образует эндотермический пик при 140,30 °C (начало при 136,36 °C; 152,7 Дж/г) при нагревании при 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма I, характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 140 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00193] В некоторых вариантах реализации форма I формулы I может быть охарактеризована по существу таким профилем ТГА, как представлен на фиг. 50, при нагревании со скоростью 20 °C/мин. На фиг. 50 показано, что кристаллическая форма формулы I, форма I, теряет примерно 10,9 % массы при нагревании до примерно 150 °C.

[00194] В некоторых вариантах реализации форма I формулы I может быть охарактеризована по существу таким профилем ДСП, как представлен на фиг. 52. На фиг. 53 показано, что ДСП не приводит к изменению полиморфной формы.

[00195] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I представляет собой кристаллическую форму II (формула I, форма II). В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 54. Профиль РПД кристаллической формы формулы I, формы II, представленный на фиг. 54, содержит углы отражения (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$ градуса $2\text{-}\theta$), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 7С:

Таблица 7С. Данные РПД для кристаллической формы формулы I, формы II, представленные на фиг. 54

Угол (градусы $2\text{-}\theta \pm 0,2$ градуса $2\text{-}\theta$)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
4,039	21,8576	9,6
11,54	7,6618	15
12,54	7,0528	37,5
15,14	5,8471	100
17,36	5,1042	15
18,92	4,6866	46,9
19,54	4,5393	15,6
20,56	4,3163	15,1
21,099	4,2072	9,2
21,898	4,0554	7,4
23,46	3,7889	20,3
24,34	3,6539	47,4
24,86	3,5786	47,8
25,46	3,4956	67,3
26,24	3,3934	41,2
27,221	3,2734	20,3
28,481	3,1313	11,6
29,501	3,0254	13,6
30,28	2,9493	44,9
32,22	2,776	19
34,22	2,6182	11,9
34,739	2,5802	17,8
35,74	2,5102	14,1
36,42	2,4649	15,3
37,46	2,3988	9,2
38,299	2,3482	10,7
39,12	2,3008	6,9
40,08	2,2478	18,4
41,661	2,1661	7,7
42,58	2,1215	6,4

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
43,36	2,0851	7,5
44,079	2,0527	12,1

[00196] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7С.

[00197] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 23,5 и 24,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 18,9, 23,5, 24,3 и 24,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II,

II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,4, 18,9, 23,5, 24,3 и 24,9, 25,5 и 30,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3 и 24,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9 и 25,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9, 25,5 и 30,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00198] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9, 25,5 и 30,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9, 25,5 и 30,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9, 25,5 и 30,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9, 25,5 и 30,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9, 25,5 и 30,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета.

[00199] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 55. На фиг. 55 показано, что кристаллическая форма формулы I, форма II, образует эндотермический пик при 137,01 °C (начало при 133,28 °C; 252,7 Дж/г) при нагревании при 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма II, характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 137 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

[00200] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, имеет по существу такой профиль РПД, как представлен на фиг. 58.

[00201] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, имеет по существу такую термограмму ДСК, как представлена на фиг. 59.

[00202] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, имеет по существу такой профиль РПД, как представлен на фиг. 60.

[00203] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, имеет по существу такую термограмму ДСК, как представлена на фиг. 61.

[00204] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, имеет по существу такой профиль РПД, как представлен на фиг. 62.

[00205] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма II, имеет по существу такую термограмму ДСК, как представлена на фиг. 63.

[00206] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I представляет собой кристаллическую форму III (формула I, форма III). В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма III, имеет по существу такой профиль РПД, как показан на фиг. 56. Профиль РПД кристаллической формы формулы I, формы III, представленный на фиг. 56, содержит углы отражения (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета), расстояния между линиями (значения d) и относительные интенсивности, указанные в таблице 7D:

Таблица 7D. Данные РПД для кристаллической формы формулы I, формы III, представленные на фиг. 56

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
6,263	14,1012	18,5
9,621	9,1857	96,2
11,399	7,756	36,5
12,299	7,1907	25,6
13,24	6,6814	49,3
13,861	6,3836	45
15,56	5,6902	38,9
16,64	5,3231	95,7
17,44	5,0808	99,5
18,1	4,897	27,5
19	4,6671	42,7
20,38	4,354	65,9
20,96	4,2348	62,6
23,381	3,8014	44,1
24,92	3,5702	100
25,78	3,4529	86,3
26,3	3,3858	89,6
27	3,2997	33,2
27,66	3,2223	63
28,44	3,1357	39,3
29,28	3,0477	38,9
30,86	2,8951	28,4

Угол (градусы 2-тета $\pm 0,2$ градуса 2-тета)	Значение d (Å)	Относительная интенсивность
32,142	2,7825	23,2
32,94	2,7169	24,2
36,299	2,4729	25,1
41,519	2,1732	58,8
42,2	2,1397	33,2

[00207] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пик при одном из углов, указанных в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим более одного пика при одном из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим два пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим три пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим четыре пика, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим шесть пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим семь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим восемь пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим девять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим десять пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D. В других аспектах кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим более десяти пиков, выбранных из углов, указанных выше в таблице 7D.

[00208] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 16,6 и 17,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма III,

характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,4, 20,4 и 25,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 17,4, 20,4, 24,9, 25,8 и 26,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3 и 27,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В других вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при 9,2, 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3, 27,7 и 41,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00209] В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при двух или более из 9,2, 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3, 27,7 и 41,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при трех или более из 9,2, 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3, 27,7 и 41,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при четырех или более из 9,2, 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3, 27,7 и 41,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при пяти или более из 9,2, 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3, 27,7 и 41,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется профилем РПД, содержащим пики при шести или более из 9,2, 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3, 27,7 и 41,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета.

[00210] В некоторых вариантах реализации кристаллическая форма формулы I, форма III, может быть охарактеризована по существу такой термограммой ДСК, как представлена на фиг. 57. На фиг. 57 показано, что кристаллическая форма формулы I, форма III, образует эндотермический пик при 124,92 °C (начало при 106,28 °C; 113,2 Дж/г) при нагревании при 10 °C/мин. В некоторых вариантах реализации настоящего описания кристаллическая форма формулы I, форма III, характеризуется термограммой ДСК, содержащей эндотермический пик при примерно 125 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

Фармацевтические композиции и способы введения

[00211] Предложенные фармацевтические композиции обычно получают для обеспечения терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. При необходимости указанные фармацевтические композиции содержат его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавителей, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилителей проницаемости, солюбилизаторов и адъювантов.

[00212] Предложенные фармацевтические композиции можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами, которые также обычно вводят в форме фармацевтических композиций. При необходимости одно или более соединений согласно настоящему изобретению и другой агент(ы) могут быть смешаны в один препарат, или оба компонента могут быть составлены в отдельные препараты для их комбинированного применения по отдельности или в одно и то же время.

[00213] В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений, представленных в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или значение в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их), мас./мас., мас./об. или об./об.

[00214] В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений согласно настоящему изобретению составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%,

0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или значение в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их), мас./мас., мас./об. или об./об.

[00215] В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений согласно настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,0001% до примерно 50%, от примерно 0,001% до примерно 40%, от примерно 0,01% до примерно 30%, от примерно 0,02% до примерно 29%, от примерно 0,03% до примерно 28%, от примерно 0,04% до примерно 27%, от примерно 0,05% до примерно 26%, от примерно 0,06% до примерно 25%, от примерно 0,07% до примерно 24%, от примерно 0,08% до примерно 23%, от примерно 0,09% до примерно 22%, от примерно 0,1% до примерно 21%, от примерно 0,2% до примерно 20%, от примерно 0,3% до примерно 19%, от примерно 0,4% до примерно 18%, от примерно 0,5% до примерно 17%, от примерно 0,6% до примерно 16%, от примерно 0,7% до примерно 15%, от примерно 0,8% до примерно 14%, от примерно 0,9% до примерно 12%, от примерно 1% до примерно 10% мас./мас., мас./об. или об./об.

[00216] В некоторых вариантах реализации концентрация одного или более соединений согласно настоящему изобретению находится в диапазоне от примерно 0,001% до примерно 10%, от примерно 0,01% до примерно 5%, от примерно 0,02% до примерно 4,5%, от примерно 0,03% до примерно 4%, от примерно 0,04% до примерно 3,5%, от примерно 0,05% до примерно 3%, от примерно 0,06% до примерно 2,5%, от примерно 0,07% до примерно 2%, от примерно 0,08% до примерно 1,5%, от примерно 0,09% до примерно 1%, от примерно 0,1% до примерно 0,9% мас./мас., мас./об. или об./об.

[00217] В некоторых вариантах реализации количество одного или более соединений согласно настоящему изобретению составляет ровно или менее 10 г, 9,5 г, 9,0 г, 8,5 г, 8,0 г, 7,5 г, 7,0 г, 6,5 г, 6,0 г, 5,5 г, 5,0 г, 4,5 г, 4,0 г, 3,5 г, 3,0 г, 2,5 г, 2,0 г, 1,5 г, 1,0 г, 0,95 г, 0,9 г, 0,85 г, 0,8 г, 0,75 г, 0,7 г, 0,65 г, 0,6 г, 0,55 г, 0,5 г, 0,45 г, 0,4 г, 0,35 г, 0,3 г, 0,25 г, 0,2 г, 0,15 г, 0,1 г, 0,09 г, 0,08 г, 0,07 г, 0,06 г, 0,05 г, 0,04 г, 0,03 г, 0,02 г, 0,01 г, 0,009 г, 0,008 г, 0,007 г, 0,006 г, 0,005 г, 0,004 г, 0,003 г, 0,002 г, 0,001 г, 0,0009 г, 0,0008 г, 0,0007 г, 0,0006 г, 0,0005 г, 0,0004 г, 0,0003 г, 0,0002 г или 0,0001 г (или значение в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их).

[00218] В некоторых вариантах реализации количество одного или более соединений согласно настоящему изобретению составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055

г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5 г, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или значение в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их).

[00219] В некоторых вариантах реализации количество одного или более соединений согласно настоящему изобретению находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

[00220] Соединения согласно настоящему изобретению эффективны в широком диапазоне доз. Например, для лечения взрослых людей примеры доз, которые можно использовать, представляют собой дозы от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в сутки и от 5 до 40 мг в сутки. Иллюстративная доза составляет от 10 до 30 мг в сутки. Точная доза зависит от способа введения, формы, в которой вводят предложенное соединение, субъекта, подлежащего лечению, массы тела субъекта, подлежащего лечению, и предпочтений и опыта лечащего врача.

[00221] Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению обычно содержит активный ингредиент (т.е. соединение согласно настоящему описанию) согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и/или координационный комплекс и одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, носителей, включая, но не ограничиваясь ими, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

[00222] Ниже описаны неограничивающие иллюстративные фармацевтические композиции и способы их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения.

[00223] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для перорального введения.

[00224] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (i) эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению; необязательно (ii) эффективное количество второго агента; и (iii) фармацевтическое вспомогательное вещество,

подходящее для перорального введения. В некоторых вариантах реализации указанная композиция дополнительно содержит: (iv) эффективное количество третьего агента.

[00225] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, пригодную для перорального применения. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению, пригодные для перорального введения, могут быть представлены в виде отдельных лекарственных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или в виде жидкостей или аэрозольных спреев, каждый из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента, в форме порошка или в гранулах, в растворе или в суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии типа «вода в масле». Такие лекарственные формы могут быть получены одним из фармацевтических способов, но все способы включают стадию приведения активного ингредиента в контакт с носителем, который содержит один или более необходимых ингредиентов. В общем случае, композиции получают посредством однородного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или с тонкоизмельченными твердыми носителями, или с обоими вариантами, а затем, при необходимости, формования продукта в требуемый продукт. Например, таблетка может быть получена прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены прессованием в соответствующем автомате активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанного со вспомогательным веществом, таким как, но не ограничиваясь ими, связующее вещество, смазывающий агент, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество, или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть получены формованием в соответствующем автомате смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

[00226] Настоящее изобретение дополнительно включает безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разрушению некоторых соединений. Например, вода может быть добавлена (например, 5%) в фармацевтические изделия как средство для имитации длительного хранения для определения таких характеристик как срок годности или стабильность лекарственных форм в зависимости от времени. Безводные фармацевтические композиции и лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги и в условиях с низким содержанием влаги или низкой влажностью. Фармацевтические композиции и лекарственные формы согласно настоящему

изобретению, которые содержат лактозу, могут быть получены в безводном виде, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью при производстве, упаковке и/или хранении. Безводную фармацевтическую композицию можно получать и хранить так, чтобы сохранялась ее безводная форма. Соответственно, безводные композиции могут быть упакованы с использованием известных материалов для предотвращения воздействия воды, так что они могут быть включены в соответствующие рецептурные наборы. Примеры подходящих упаковок включают, но не ограничиваясь ими, герметично запаянные пленки из пластика или подобного материала, контейнеры для разовых доз, блистерные упаковки и контурные упаковки.

[00227] Активный ингредиент можно объединять в однородную смесь с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными технологиями фармацевтического компаундирования. Носитель может принимать различные формы в зависимости от формы препарата, требуемой для введения. При получении композиций для пероральной лекарственной формы, в качестве носителей можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, окрашивающие агенты и т.п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; или можно использовать такие носители как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества и разрыхлители в случае пероральных твердых препаратов, в некоторых вариантах реализации без использования лактозы. Например, подходящие носители включают порошки, капсулы и таблетки с твердыми пероральными препаратами. При необходимости таблетки могут быть покрыты стандартными водными или неводными способами.

[00228] Связующие вещества, пригодные для применения в фармацевтических композициях и лекарственных формах, включают, но не ограничиваясь ими, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразный трагакант, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, карбоксиметилцеллюлоза кальция, карбоксиметилцеллюлоза натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

[00229] Примеры подходящих наполнителей для применения в фармацевтических композициях и лекарственных формах, описанных в настоящем документе, включают, но не ограничиваясь ими, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок),

микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал и их смеси.

[00230] Разрыхлители могут быть использованы в композициях согласно настоящему изобретению для получения таблеток, которые разрушаются при воздействии водных сред. Слишком большое количество разрыхлителя может привести к получению таблеток, которые могут разрушаться во флаконе. Слишком маленького количества может быть недостаточно для разрушения, и это может изменить скорость и степень высвобождения активного ингредиента(ов) из лекарственной формы. Таким образом, следует использовать достаточное количество разрыхлителя, которое не является ни слишком маленьким, ни слишком большим для неблагоприятного изменения высвобождения активного ингредиента(ов), при получении лекарственных форм соединений, описанных в настоящем документе. Используемое количество разрыхлителя может варьироваться в зависимости от типа лекарственной формы и способа введения, и может быть без труда установлено специалистом в данной области техники. В фармацевтической композиции можно использовать от примерно 0,5 до примерно 15 массовых процентов разрыхлителя или от примерно 1 до примерно 5 массовых процентов разрыхлителя. Разрыхлители, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь ими, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кроспровидон, полакрилин калия, крахмалгликолят натрия, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, прежелатинизированный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

[00231] Смазывающие вещества, которые могут быть использованы для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь ими, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, светлое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этиллаурат, агар или их смеси. Дополнительные смазывающие вещества включают, например, коллоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазывающее вещество может быть необязательно добавлено в количестве менее примерно 1 процента по массе фармацевтической композиции.

[00232] Если для перорального введения необходимы водные суспензии и/или эликсиры, то активный ингредиент в них можно объединять с различными подсластителями или ароматизаторами, окрашивающими веществами или красителями, если это необходимо, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и различные их комбинации.

[00233] Таблетки могут быть без покрытия или с покрытием, полученным известными технологиями, для замедления разрушения и абсорбции в желудочно-кишечном тракте и обеспечения, таким образом, устойчивого действия в течение более продолжительного периода. Например, может быть использован такой материал для временной задержки, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Лекарственные формы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный компонент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

[00234] Поверхностно-активное вещество, которое может быть использовано для получения фармацевтических композиций и лекарственных форм согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваясь ими, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. То есть можно использовать смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, смесь липофильных поверхностно-активных веществ, или можно использовать смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и одного липофильного поверхностно-активного вещества.

[00235] Подходящее гидрофильное поверхностно-активное вещество может иметь значение ГЛБ по меньшей мере 10, тогда как подходящие липофильные поверхностно-активные вещества обычно могут иметь значение ГЛБ, равное или менее примерно 10. Эмпирическим параметром, используемым для описания относительной гидрофильности и гидрофобности неионогенных амфифильных соединений, является гидрофильно-липофильный баланс (значение «ГЛБ»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями ГЛБ являются более липофильными или гидрофобными и имеют более высокую растворимость в маслах, а поверхностно-активные вещества с более высокими значениями ГЛБ являются более гидрофильными и имеют более высокую растворимость в водных растворах.

[00236] Гидрофильными поверхностно-активными веществами обычно считают такие соединения, которые имеют значение ГЛБ более примерно 10, а также анионные,

катионные или цвиттер-ионные соединения, для которых обычно не используют шкалу ГЛБ. Аналогично, липофильными (т.е. гидрофобными) поверхностно-активными веществами являются соединения, имеющие значение ГЛБ, равное или менее примерно 10. Однако значение ГЛБ поверхностно-активного вещества является лишь примерным ориентиром, обычно используемым для получения композиций промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

[00237] Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть ионными или неионогенными. Подходящие ионные поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваясь ими, алкиламмониевые соли; соли фусидовой кислоты; жирнокислотные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрированные лецитины; лизолецитины и гидрированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ацилактилаты; моно- и ди-ацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинилированные моно- и диглицериды; эфиры лимонной кислоты моно- и ди-глицеридов; и их смеси.

[00238] В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли сложных эфиров карнитина и жирных кислот; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ацилактилаты; моно- и ди-ацетилированные сложные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинилированные моно- и диглицериды; эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

[00239] Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидиновой кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, ПВП-фосфатидилэтаноламина, молочнокислые эфиры жирных кислот, стеароил-2-лактилат, стеароиллактилат, сукцинилированные моноглицериды, моно/диацетилированные сложные эфиры винной кислоты моно/диглицеридов, эфиры лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, мирилат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурилсульфат, терацеилсульфат, докузат, лауроилкарнитины, пальмитоилкарнитины, миристоилкарнитины и их соли и смеси.

[00240] Гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества могут включать, но не ограничиваясь ими, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; алкиловые эфиры полиоксиалкилена, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкилен-алкилфенолы, такие как полиэтиленгликоль-алкилфенолы; сложные эфиры полиоксиалкилен-алкилфенолов и жирных кислот, такие как сложные моноэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот и сложные диэфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликоля и глицериновых жирных кислот; сложные эфиры полиглицерина и жирных кислот; сложные эфиры полиоксиалкиленсорбита и жирных кислот, такие как сложные эфиры полиэтиленгликольсорбита и жирных кислот; гидрофильные продукты транс-эстерификации полиолов с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрированных растительных масел, жирных кислот и стеролов; полиоксиэтиленстеролы, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; полиоксиэтилен-полиоксипропиленовые блок-сополимеры; и их смеси; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбита и жирных кислот и гидрофильные продукты транс-эстерификации полиолов с по меньшей мере одним членом группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

[00241] Другие гидрофильные неионогенные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, ПЭГ-10-лаурат, ПЭГ-12-лаурат, ПЭГ-20-лаурат, ПЭГ-32-лаурат, ПЭГ-32-дилаурат, ПЭГ-12-олеат, ПЭГ-15-олеат, ПЭГ-20-олеат, ПЭГ-20-диолеат, ПЭГ-32-олеат, ПЭГ-200-олеат, ПЭГ-400-олеат, ПЭГ-15-стеарат, ПЭГ-32-дистеарат, ПЭГ-40-стеарат, ПЭГ-100-стеарат, ПЭГ-20-дилаурат, ПЭГ-25-глицерилтриолеат, ПЭГ-32-диолеат, ПЭГ-20-глицериллаурат, ПЭГ-30-глицериллаурат, ПЭГ-20-глицерилстеарат, ПЭГ-20-глицерилолеат, ПЭГ-30-глицерилолеат, ПЭГ-30-глицериллаурат, ПЭГ-40-глицериллаурат, пальмоядровое масло ПЭГ-40, гидрированное касторовое масло ПЭГ-50, касторовое масло ПЭГ-40, касторовое масло ПЭГ-35, касторовое масло ПЭГ-60, гидрированное касторовое масло ПЭГ-40, гидрированное касторовое масло ПЭГ-60, кукурузное масло ПЭГ-60, каприлат/каприлатглицериды ПЭГ-6, каприлат/каприлатглицериды ПЭГ-8, полиглицерил-10-лаурат, холестерин ПЭГ-30, фитостерин ПЭГ-25, соевый стерин ПЭГ-30, триолеат ПЭГ-20, сорбитанолеат ПЭГ-40, сорбитанлаурат ПЭГ-80, полисорбат 20, полисорбат 80, лауриловый эфир ПОЭ-9, лауриловый эфир ПОЭ-23, олеиловый эфир ПОЭ-10, олеиловый эфир ПОЭ-20, стеариловый эфир ПОЭ-20, токоферил-ПЭГ-100-сукцинат, холестерин ПЭГ-24, полиглицерил-10-олеат, твин 40, твин 60, моностеарат сахарозы,

монолаурат сахарозы, монопальмитат сахарозы, серия нонилфенолов ПЭГ 10-100, серия октилфенолов ПЭГ 15-100 и полуксамеры.

[00242] Подходящие липофильные поверхностно-активные вещества включают, лишь в качестве примера: жирные спирты; глицериновые эфиры жирных кислот; ацетилированные сложные эфиры глицерина и жирных кислот; сложные эфиры низших спиртов и жирных кислот; пропиленгликолевые эфиры жирных кислот; сложные эфиры сорбита и жирных кислот; сложные эфиры полиэтиленгликольсорбита и жирных кислот; производные стерина и стерола; производные полиоксиэтилированных стерина и стерина; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахара; простые эфиры сахара; молочнокислые производные моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты транс-эстерификации полиолов по меньшей мере одним членом группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрированных растительных масел, жирных кислот и стерина; маслорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В указанной группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры пропиленгликоля и жирных кислот и их смеси; или гидрофобные продукты транс-эстерификации полиолов по меньшей мере одним членом группы, состоящей из растительных масел, гидрированных растительных масел и триглицеридов.

[00243] В одном варианте реализации композиция может содержать солубилизатор для обеспечения хорошей солубилизации и/или растворения соединения согласно настоящему изобретению и для минимизации осаждения соединения согласно настоящему изобретению. Это может быть особенно важным для композиций для не перорального применения, например, для композиций для инъекции. Солубилизатор можно также добавлять для усиления растворимости гидрофильных лекарственных соединений и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для сохранения композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

[00244] Примеры подходящих солубилизаторов включают, но не ограничиваясь ими, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскрутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливиниловый спирт, гидроксипропилметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстринов; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднюю молекулярную массу от примерно 200 до примерно 6000, такие как ПЭГ-эфир тетрагидрофурфурилового спирта ПЭГ (гликофурол) или метокси-ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон,

2-пиперидон, ϵ -капролактан, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактан, диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ϵ -капролактон и его изомеры, δ -валеролактон и его изомеры, β -бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и вода.

[00245] Также можно использовать смеси солюбилизаторов. Примеры включают, но не ограничиваясь ими, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилциклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофурол, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. Особенно предпочтительные солюбилизаторы включают сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофурол и пропиленгликоль.

[00246] Количество солюбилизатора, подлежащее включению, не имеет специального ограничения. Количество данного солюбилизатора может быть ограничено до биоприемлемого количества, которое может быть без труда установлено специалистом в данной области техники. В некоторых условиях может быть преимущественным включать такие количества солюбилизаторов, которые намного превышают биоприемлемые количества, например, для максимизации концентрации лекарственного соединения, при этом перед введением композиции субъекту удаляют избыток солюбилизатора, используя стандартные технологии, такие как дистилляция или выпаривание. Таким образом, при его наличии, солюбилизатор может иметь массовое содержание 10%, 25%, 50%, 100% или до примерно 200% по массе относительно общей массы лекарственного соединения и других вспомогательных веществ. При необходимости также можно использовать очень небольшие количества солюбилизатора, такие как 5%, 2%, 1% или даже менее. Обычно солюбилизатор может присутствовать в количестве от примерно 1% до примерно 100%, чаще от примерно 5% до примерно 25% по массе.

[00247] Композиция может дополнительно содержать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и вспомогательных веществ. Такие добавки и вспомогательные вещества включают, без ограничения, агенты для уменьшения вязкости, противопенные агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатообразующие агенты, регуляторы вязкости, регуляторы тоничности, ароматизаторы, окрашивающие

агенты, ароматизаторы, замутнители, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазывающие вещества и их смеси.

[00248] Кроме того, в композицию можно вводить кислоту или основание для облегчения переработки, улучшения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический алюмосиликат, синтетический гидрокальцит, гидроксид магния-алюминия, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т.п. Также пригодными являются основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемых кислот, таких как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, угольная кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочева кислота и т.п. Также можно использовать соли многоосновных кислот, такие как фосфат натрия, гидрофосфат динатрия и дигидрофосфат натрия. Если основанием является соль, то катионом может быть любой подходящий и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т.п. Примеры могут включать, но не ограничиваясь ими, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

[00249] Подходящие кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры подходящих неорганических кислот включают хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т.п. Примеры подходящих органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновую кислоту, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, угольную кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту,

малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и т.п.

[00250] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IA, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и стеарат магния.

[00251] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IB, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и стеарат магния.

[00252] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IC, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и стеарат магния.

[00253] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы ID, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и стеарат магния.

[00254] В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит соединение формулы IE, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон и стеарат магния.

Фармацевтические композиции для инъекций.

[00255] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для инъекций, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для инъекций. Компоненты и количества агентов в композициях описаны в настоящем документе.

[00256] Формы, в которых новые композиции согласно настоящему изобретению могут быть представлены для введения посредством инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии, с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, растворы с маннитом, декстрозой или стерильные растворы в воде и аналогичных фармацевтических носителях.

[00257] Для инъекций также обычно используют водные растворы в физрастворе. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п. (и их соответствующие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла.

Необходимую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, для сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсии, а также с помощью поверхностно-активных веществ. Заражение микроорганизмами можно предотвратить посредством добавления различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п.

[00258] Стерильные растворы для инъекций получают посредством введения соединения согласно настоящему изобретению в требуемом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. В общем случае, дисперсии получают путем введения различных стерильных активных ингредиентов в стерильный носитель, содержащий основную дисперсионную среду и другие необходимые компоненты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций, некоторыми желательными способами получения являются вакуумная сушка и вымораживание, которые обеспечивают получение порошка активного ингредиента и любого дополнительного необходимого ингредиента из их предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

Фармацевтические композиции для местной (например, трансдермальной) доставки.

[00259] В некоторых вариантах настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для трансдермальной доставки, содержащая соединение согласно настоящему изобретению и фармацевтическое вспомогательное вещество, подходящее для трансдермальной доставки.

[00260] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены в препараты в твердой, полутвердой или жидкой формах, подходящих для местного или локального введения, таких как гели, водорастворимые студни, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, спреи, эмульсии, солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). В общем случае, носители с более высокой плотностью могут обеспечивать пролонгированное воздействие активных ингредиентов в заданной области. Напротив, растворная композиция может обеспечивать более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

[00261] Фармацевтические композиции могут также содержать подходящие твердые или гелеобразные носители или вспомогательные вещества, которые являются соединениями, обеспечивающими улучшенную проницаемость, или способствуют доставке терапевтических молекул через роговой слой кожи, являющийся барьером проницаемости.

Существует множество таких молекул, усиливающих проницаемость, которые известны опытному специалисту в области лекарственных форм для местного применения.

[00262] Примеры таких носителей и вспомогательных веществ включают, но не ограничиваясь ими, смачивающие вещества (например, мочевины), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновая кислота), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, монолаурат глицерина, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканола, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

[00263] В другой иллюстративной лекарственной форме для применения в способах согласно настоящему изобретению используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединения согласно настоящему соединению в контролируемых количествах, вместе с другим агентом или без него.

[00264] Устройство и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области техники. См., например, патенты США № 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть разработаны для непрерывной, импульсной доставки или для доставки фармацевтических агентов по мере необходимости.

Фармацевтические композиции для ингаляции.

[00265] Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. Предпочтительно, такие композиции вводят через ротовые или носовые дыхательные пути для обеспечения местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях можно распылять с помощью инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распылительное устройство может быть подключено к маске для лица, тенту или дыхательному аппарату избыточного давления периодического действия. Композиции в растворах, суспензиях или порошках можно вводить, предпочтительно через рот или нос, из устройств, которые обеспечивают доставку лекарственной формы надлежащим образом.

Другие фармацевтические композиции.

[00266] Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, подходящих для подъязычного, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Получение таких фармацевтических композиций хорошо известно в данной области. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); полное содержание каждого из них включено в настоящий документ посредством ссылки.

[00267] Введение соединений или фармацевтических композиций согласно настоящему изобретению можно осуществлять любым способом, обеспечивающим доставку соединений к месту их действия. Такие способы включают пероральные способы, интрадуоденальный способ, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, внутрисосудистую, внутрибрюшинную или инфузию), местное введение (например, трансдермальное применение), ректальное введение, через катетер или стент для локальной доставки или посредством ингаляции. Соединения также можно вводить внутрижировым или интратекальным способом.

[00268] Количество введенного соединения зависит от субъекта, подлежащего лечению, тяжести нарушения или патологического состояния, скорости введения, фармакокинетики соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или дробных дозах. Для человека массой 70 кг это составляет от примерно 0,05 до 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях более уместными могут быть уровни доз, находящиеся ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона, тогда как в других случаях могут быть использованы более высокие дозы без возникновения вредного побочного эффекта, например, посредством разделения таких более высоких доз на несколько небольших доз для введения в течение дня.

[00269] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят в однократной дозе.

[00270] Обычно такое введение осуществляют посредством инъекции, например, внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости можно использовать другие способы. Однократная доза соединения согласно настоящему изобретению может быть использована для лечения острого состояния.

[00271] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят в виде нескольких доз. Введение доз можно осуществлять примерно один раз, два раза, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Введение доз можно осуществлять примерно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или через день. В другом варианте реализации соединения согласно настоящему изобретению и другой агент вводят вместе, примерно от одного раза в сутки до примерно 6 раз в сутки. В другом варианте реализации введение соединения согласно настоящему изобретению и какого-либо агента продолжают менее примерно 7 дней. В другом варианте реализации введение продолжают более примерно 6, 10, 14, 28 дней, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное введение доз обеспечивают и сохраняют так долго, как это необходимо.

[00272] Введение соединений согласно настоящему изобретению можно продолжать так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят на протяжении более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 дней. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят на протяжении менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 дней или 1 дня. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению вводят постоянно в непрерывном режиме, например, для лечения хронических заболеваний.

[00273] Эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в однократной дозе или в нескольких дозах с использованием любого общепринятого способа введения агентов, имеющих аналогичное действие, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный способ, внутриартериальные инъекции, внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, локально или путем ингаляции.

[00274] Композиции согласно настоящему изобретению также могут быть доставлены с помощью пропитанных устройств или устройств с покрытием, таких как стент, например, или полимерный цилиндр, вставляемый в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать предотвращению или облегчению рестеноза после таких процедур как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь теорией, соединения согласно

настоящему изобретению могут замедлять или подавлять миграцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры в артериальных стенках, которая способствует рестенозу. Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить, например, посредством локальной доставки из каркаса стента, из стентового трансплантата, из трансплантатов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению смешивают с матрицей. Такая матрица может быть полимерной матрицей и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, пригодные для такого применения, включают, например, сложные полиэфиры или сополиэфиры на основе лактона, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры поли(простой эфир-сложный эфир) (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этиленвинилацетат), акрилатные полимеры или сополимеры (например, полигидроксиэтилметилметакрилат, поливинилпирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен, и сложные эфиры целлюлозы. Подходящие матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться с течением времени, высвобождая соединение или соединения. Соединения согласно настоящему изобретению могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как нанесение покрытия маканием/вращением, нанесение покрытия разбрызгиванием, нанесение покрытия окунанием и/или нанесение покрытия кисточкой. Соединения могут быть нанесены в растворителе, и растворитель может быть затем оставлен для испарения, в результате чего образуется слой соединения на стенте. Альтернативно, соединение может находиться в массе стента или имплантата, например, в микроканалах или микропорах. При имплантации соединение диффундирует из массы стента и взаимодействует со стенкой артерии. Такие стенты могут быть получены погружением стента, полученного так, что он содержит такие микропоры или микроканалы, в раствор соединения согласно настоящему изобретению в подходящем растворителе, с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного соединения на поверхности стента может быть устранен дополнительным быстрым промыванием в растворителе. В других вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть ковалентно связаны со стентом или имплантатом. Можно использовать ковалентный линкер, который разлагается *in vivo*, что приводит к высвобождению соединения согласно настоящему изобретению. Для этих целей можно использовать любой биологически совместимый линкер, такой как сложноэфирный, амидный или ангидридный линкер. Соединения согласно настоящему изобретению также можно вводить внутрисосудистым способом из баллона, используемого при ангиопластике. Для снижения рестеноза также можно осуществлять экстравазальное введение

соединений через перикард или посредством адвенциального введения лекарственных форм согласно настоящему изобретению.

[00275] Различные стентовые устройства, которые можно использовать так, как описано в данном документе, описаны, например, в следующих ссылках, которые включены в настоящий документ посредством ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 3657744; патент США № 4739762; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

[00276] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить дозами. В данной области техники известно, что вследствие межиндивидуальной вариабельности фармакокинетики соединения, для оптимального лечения необходима индивидуализация схемы введения доз. Введение соединения согласно настоящему изобретению может быть установлено с помощью стандартных экспериментов с учетом настоящего описания.

[00277] При введении соединения согласно настоящему изобретению в композиции, которая содержит один или более агентов, и если указанный агент имеет более короткий период полувыведения, чем соединение согласно настоящему изобретению, то можно соответствующим образом корректировать разовые лекарственные формы указанного агента и соединения согласно настоящему изобретению.

[00278] Рассматриваемая фармацевтическая композиция может, например, быть в форме, подходящей для перорального введения, такой как таблетка, капсула, пилюля, порошок, композиции с устойчивым высвобождением, раствор, суспензия, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может быть в разовых лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз. Фармацевтическая композиция содержит стандартный фармацевтический носитель или вспомогательное вещество, а также соединение согласно настоящему изобретению в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может содержать другие медицинские или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т.д.

[00279] Примеры форм для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например, в водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. Такие лекарственные формы могут быть при необходимости забуферены надлежащим образом.

Способы применения

[00280] Способ обычно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Терапевтически эффективное количество рассматриваемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или от субъекта и болезненного состояния, подлежащего лечению, например, массы и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и т.п., и может быть без труда установлено специалистом в данной области техники. Указанный термин также относится к дозе, вызывающей определенный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или понижающую регуляцию активности белка-мишени. Конкретная доза варьируется в зависимости от конкретных выбранных соединений, соблюдаемых схем введения, возможности введения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую осуществляют введение, и физической системы доставки, в которой она находится.

[00281] В данном контексте термин «IC₅₀» относится к полумаксимальной ингибирующей концентрации ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Указанное количественное значение означает, сколько конкретного ингибитора необходимо для ингибирования данного биологического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину. Другими словами, она представляет собой полумаксимальную (50%) ингибирующую концентрацию (IC) вещества (50% IC или IC₅₀). EC₅₀ относится к концентрации в плазме, необходимой для достижения 50% максимального эффекта *in vivo*.

[00282] В некоторых вариантах реализации в предложенных способах используют ингибитор PRMT5 со значением IC₅₀, которое примерно равно или меньше заранее определенного значения, установленного в анализе *in vitro*. В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 ингибирует PRMT5 со значением IC₅₀ примерно 1 нМ или менее, 2 нМ или менее, 5 нМ или менее, 7 нМ или менее, 10 нМ или менее, 20 нМ или менее, 30 нМ или менее, 40 нМ или менее, 50 нМ или менее, 60 нМ или менее, 70 нМ или менее, 80 нМ или менее, 90 нМ или менее, 100 нМ или менее, 120 нМ или менее, 140 нМ или менее, 150 нМ или менее, 160 нМ или менее, 170 нМ или менее, 180 нМ или менее, 190 нМ или менее, 200 нМ или менее, 225 нМ или менее, 250 нМ или менее, 275 нМ или менее, 300 нМ или менее, 325 нМ или менее, 350 нМ или менее, 375 нМ или менее, 400 нМ или менее, 425 нМ или менее, 450 нМ или менее, 475 нМ или менее, 500 нМ или менее, 550 нМ или менее, 600 нМ или менее, 650 нМ или менее, 700 нМ или менее, 750 нМ или менее, 800 нМ или менее, 850 нМ или менее, 900 нМ или менее, 950 нМ или менее, 1 мкМ или менее, 1,1 мкМ

или менее, 1,2 мкМ или менее, 1,3 мкМ или менее, 1,4 мкМ или менее, 1,5 мкМ или менее, 1,6 мкМ или менее, 1,7 мкМ или менее, 1,8 мкМ или менее, 1,9 мкМ или менее, 2 мкМ или менее, 5 мкМ или менее, 10 мкМ или менее, 15 мкМ или менее, 20 мкМ или менее, 25 мкМ или менее, 30 мкМ или менее, 40 мкМ или менее, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ, или 500 мкМ или менее (или со значением в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их).

[00283] В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5 со значением IC₅₀, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или со значением в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их), чем его значение IC₅₀ в отношении одного, двух или трех других PRMT.

[00284] В некоторых вариантах реализации ингибитор PRMT5 селективно ингибирует PRMT5 со значением IC₅₀, которое составляет менее примерно 1 нМ, 2 нМ, 5 нМ, 7 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 150 нМ, 160 нМ, 170 нМ, 180 нМ, 190 нМ, 200 нМ, 225 нМ, 250 нМ, 275 нМ, 300 нМ, 325 нМ, 350 нМ, 375 нМ, 400 нМ, 425 нМ, 450 нМ, 475 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ (или в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их), и указанное значение IC₅₀ по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или значение в диапазоне, определенном любыми двумя вышеуказанными значениями и включающем их), чем его значение IC₅₀ в отношении одного, двух или трех других PRMT.

[00285] Предложенные способы пригодны для лечения болезненного состояния, связанного с PRMT5. Любое болезненное состояние, которое напрямую или опосредованно возникает в результате патологической активности или уровня экспрессии PRMT5, может представлять собой предусмотренное болезненное состояние.

[00286] Описаны различные болезненные состояния, связанные с PRMT5. Например, PRMT5 участвует в различных раковых заболеваниях человека, а также во многих гемоглобинопатиях.

[00287] Неограничивающие примеры таких состояний включают, но не ограничиваются ими, акантому, ацинозно-клеточную карциному, невриному слухового нерва, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный

лейкоз, острый лейкоз миелобластов с созревaniem, острый миелоидный лейкоз дендритных клеток, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адамантинному, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный НК-клеточный лейкоз, раковые заболевания, связанные со СПИДом, лимфому, связанную со СПИДом, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную фиброму, анальный рак, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидную рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базальноподобную карциному, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, карцинома протока Беллини, рак желчных путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль кости, глиому ствола мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, бронхиальную опухоль, бронхиолоальвеолярную карциному, бурую опухоль, лимфому Беркитта, рак без выявленного первичного очага, карциноидную опухоль, карциному, карциному *in situ*, карциному пениса, карциному без выявленного первичного очага, карциносаркому, болезнь Кастлемана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, церебеллярную астроцитому, церебральную астроцитому, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому хориоидного сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное нарушение, хронический нейтрофильный лейкоз, опухоль прозрачных клеток, рак толстой кишки, рак толстой и ободочной кишок, краниофарингеому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, возвышающуюся дерматофибросаркому, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную В-крупноклеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, рак эндометрия, эндометриальный рак матки, эндометриоидную опухоль, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную саркому, эритролейкоз, рак пищевода, эстеziонейробластому, опухоль семейства Юинга, саркому семейства Юинга, саркому Юинга, экстракраниальную герминогенную опухоль, внегонадную опухоль зародышевых клеток, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамаммарную болезнь Педжета, рак фаллопиевых труб, утробный плод в плоде, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, рак желчного

пузыря, ганглиogliому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоль зародышевых клеток, герминому, хориокарциному матки, гестационную трофобластическую опухоль, гигантоклеточную гломусную опухоль, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как b-талассемия и серповидно-клеточная болезнь (SCD), гемангиобластому, гемангиоперицитому, гемангиосаркому, гематологические злокачественные новообразования, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, наследственный синдром рака молочной железы и яичников, лимфому Ходжкина, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, гипоталамическую глиому, отёчно-инфильтративный рак молочной железы, интраокулярную меланоматипофариному, карциному островковых клеток, опухоль островковых клеток, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, рак гортани, меланому типа злокачественного лентиги, лейкоз, рак губы и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфолейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественная фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферических нервов, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественная тритон-опухоль, лимфому MALT, мантийноклеточную лимфому, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, герминогенную опухоль средостения, медиастинальную опухоль, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, меланому, менингиому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи неизвестного происхождения, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную опухоль Мюллера, моноцитарный лейкоз, рак рта, слизееобразующую опухоль, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, множественную миелому, фунгоидный микоз, фунгоидный микоз, заболевание миелодисплазии, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак носовой полости, рак носоглотки, карциному носоглотки, неоплазму, невриному, нейробластому, нейробластому, нейрофибром, неврому, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, глазную онкологию, олигоастроцитому,

олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому влагалища зрительного нерва, рак полости рта, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, остеосаркому, рак яичника, рак яичника, эпителиальный рак яичника, эмбрионально-клеточную опухоль яичников, пограничную опухоль яичника, болезнь Педжета молочной железы, опухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, рак околоносовых пазух, рак парашитовидной железы, рак пениса, околососудистую опухоль из эпителиоидных клеток, рак глотки, феохромоцитому, шишковидная паренхиматозную опухоль промежуточной дифференцировки, пинеобластому, питуцитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, новообразования из плазматических клеток, плевролёгочную бластому, полиэмбриома, лимфобластную лимфому из предшественников Т-клеток, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичный гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, первичный перитонеальный рак, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, карциному дыхательных путей с участием гена NUT на 15 хромосоме, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформация Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнных желез, саркому, шванноматоз, карциному слюнных желез, вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового тяжа яичников, синдром Сезари, перстневидно-клеточную карциному, мелкоклеточную лимфому, рак тонкого кишечника, саркому мягких тканей, соматостатиному, рак трубочистов, опухоль спинного мозга, опухоль позвоночника, лимфому маргинальной зоны селезёнки, плоскоклеточную карциному, рак желудка, поверхностную распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный лейкоз крупных гранулярных лимфоцитов, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичек, текому, рак горла, карцинома тимуса, тимому, рак щитовидной железы, переходноклеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную карциному, рак мочеиспускательного канала, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера-Моррисона, веррукозную карциному, карциному зрительного пути, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Вартина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

[00288] В некоторых вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из опухолевого ангиогенеза, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероза, воспалительного заболевания кишечника, кожных заболеваний, таких как псориаз, экзема и склеродермия, сахарного диабета, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных, возрастной дегенерации желтого пятна, гемангиомы, глиомы, меланомы, саркомы Капоши и рака яичников, молочной железы, легких, поджелудочной железы, предстательной железы, толстой кишки и эпидермоидного рака.

[00289] В некоторых вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легких, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичника, рака матки, рака шейки матки, лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазии, миелопролиферативных нарушений, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), мастоцитоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), множественной миеломы (MM), миелодиспластического синдрома (MDS), эпидермоидного рака или гемоглобинопатий, таких как b-талассемия и серповидно-клеточная болезнь (SCD).

[00290] В других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легких, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичника, рака матки или рака шейки матки.

[00291] В других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазии, миелопролиферативных нарушений, острого миелогенного лейкоза (AML), хронического миелогенного лейкоза (CML), мастоцитоза, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), множественной миеломы (MM), миелодиспластического синдрома (MDS), эпидермоидного рака или гемоглобинопатий, таких как b-талассемия и серповидно-клеточная болезнь (SCD).

[00292] В других вариантах реализации указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака с делецией CDKN2A; рака с делецией 9P; рака с делецией МТАР; глиобластомы, NSCLC, рака головы и шеи, рака мочевого пузыря или гепатоцеллюлярной карциномы.

[00293] Соединения согласно настоящему описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных выше заболеваний, отдельно или в комбинации с медицинскими средствами лечения. Медицинские средства лечения включают, например, хирургию и лучевую терапию (например, гамма-облучение, радиотерапию с применением нейтронного пучка, радиотерапию с применением электронного пучка, протонную терапию, брахитерапию, системное введение радиоактивных изотопов).

[00294] В других аспектах соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с одним или более другими агентами.

[00295] В других способах соединения согласно настоящему описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агонистами агентов ядерных рецепторов.

[00296] В других способах соединения согласно настоящему описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с антагонистами агентов ядерных рецепторов.

[00297] В других способах соединения согласно настоящему описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

[00298] В других аспектах соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, отдельно или в комбинации с одним или более другими химиотерапевтическими агентами. Примеры других химиотерапевтических агентов включают, например, абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, полностью транс-ретиноевую кислоту, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азациитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, внутривенный бусульфан, пероральный бусульфан, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, эксеместан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2a, иринотекан, лапатиниб, дитозилат,

леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, мехлорэтамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумумаб, пэгаспаргаза, пэгфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакридин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат, а также любые их комбинации.

[00299] В других аспектах другой агент представляет собой терапевтический агент, нацеленный на эпигенетический регулятор. Примеры агентов, действующих на эпигенетический регулятор, включают, например, ингибиторы бромдомена, гистоновые лизинметилтрансферазы, гистоновые аргининметилтрансферазы, гистоновые деметилазы, гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилазы и ДНК-метилтрансферазы, а также любые их комбинации. В некоторых аспектах предпочтительны ингибиторы гистоновой деацетилазы и они включают, например, вориностат.

[00300] В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения согласно настоящему описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с прицельными терапевтическими агентами. Прицельные терапевтические агенты включают, например, ингибиторы киназы JAK (например, руксолитиниб), ингибиторы киназы PI3 (включая ингибиторы, селективные в отношении PI3K-дельта, и ингибиторы PI3K широкого спектра действия), ингибиторы MEK, ингибиторы циклин-зависимой киназы (например, ингибиторы CDK4/6), ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, бром- и экстра терминальные члены семейства, ингибиторы BTK (например, ибрутиниб, акалабрутиниб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), ингибиторы MCL1, ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 и ингибиторы LSD1, а также любые их комбинации.

[00301] В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агентами-ингибиторами иммунной контрольной точки. Ингибиторы иммунной контрольной точки включают, например, ингибиторы PD-1, например, анти-PD-

1 моноклональное антитело. Примеры анти-PD-1 моноклональных антител включают, например, ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001 и AMP-224, а также их комбинации. В некоторых аспектах анти-PD1 антитело представляет собой ниволумаб. В некоторых аспектах анти-PD1 антитело представляет собой пембролизумаб. В некоторых аспектах ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, анти-PD-L1 моноклональное антитело. В некоторых аспектах анти-PD-L1 моноклональное антитело представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446) или MSB0010718C, или любые их комбинации. В некоторых аспектах анти-PD-L1 моноклональное антитело представляет собой MPDL3280A или MEDI4736. В других аспектах ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, анти-CTLA-4 антитело. В некоторых аспектах анти-CTLA-4 антитело представляет собой ипилимумаб.

[00302] В других способах, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой рак или другое пролиферативное заболевание, соединения согласно настоящему описанию, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с алкилирующим агентом (например, циклофосфамидом (CY), мелфаланом (MEL) и бендамустином), агентом-ингибитором протеасом (например, карфилозмибом), кортикостероидным агентом (например, дексаметазоном (DEX) или иммуномодулирующим агентом (например, леналидомидом (LEN) или помалидомидом (POM)), или любые их комбинации.

[00303] В некоторых вариантах реализации заболевание, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние. В таких аспектах соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с кортикостероидным агентом, таким как, например, триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон, или любые их комбинации.

[00304] В других вариантах реализации, в которых заболевание, подлежащее лечению, представляет собой аутоиммунное состояние или воспалительное состояние, соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с иммунодепрессантом, таким как, ацетонид флуоцинолона (RETISERT™), римексолон (AL-2178, VEXOL™, ALCOTM) или циклоспорин (RESTASIS™), или любые их комбинации.

[00305] В некоторых вариантах реализации заболевание, подлежащее лечению, представляет собой бета-талассемию или серповидно-клеточную болезнь. В таких аспектах

соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с одним или более агентами, такими как, например, HYDREA™ (гидроксимочевина).

[00306] Примеры и способы получения, представленные ниже, дополнительно иллюстрируют и служат примером соединений согласно настоящему изобретению и способов получения таких соединений. Следует понимать, что объем настоящего изобретения никоим образом не ограничен объемом следующих примеров и способов получения. В следующих примерах молекулы с одним хиральным центром, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси. Молекулы с двумя или более хиральными центрами, если не указано иное, существуют в виде рацемической смеси диастереомеров. Отдельные энантиомеры/диастереомеры могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

[00307] Соединение формулы I и его фармацевтически приемлемые соли могут быть получены, например, со ссылкой на следующие схемы и способы.

Схема 1

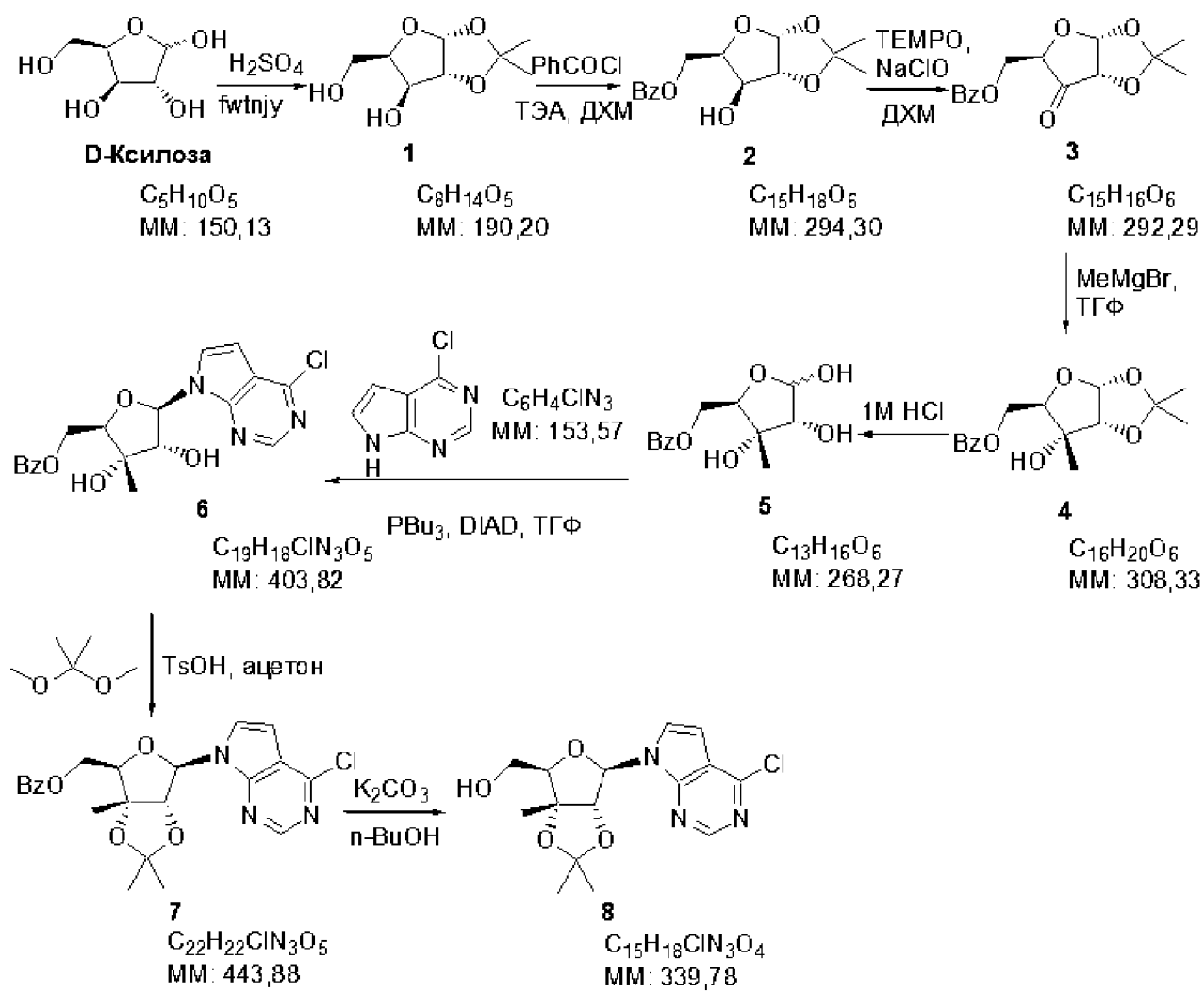


Схема 2

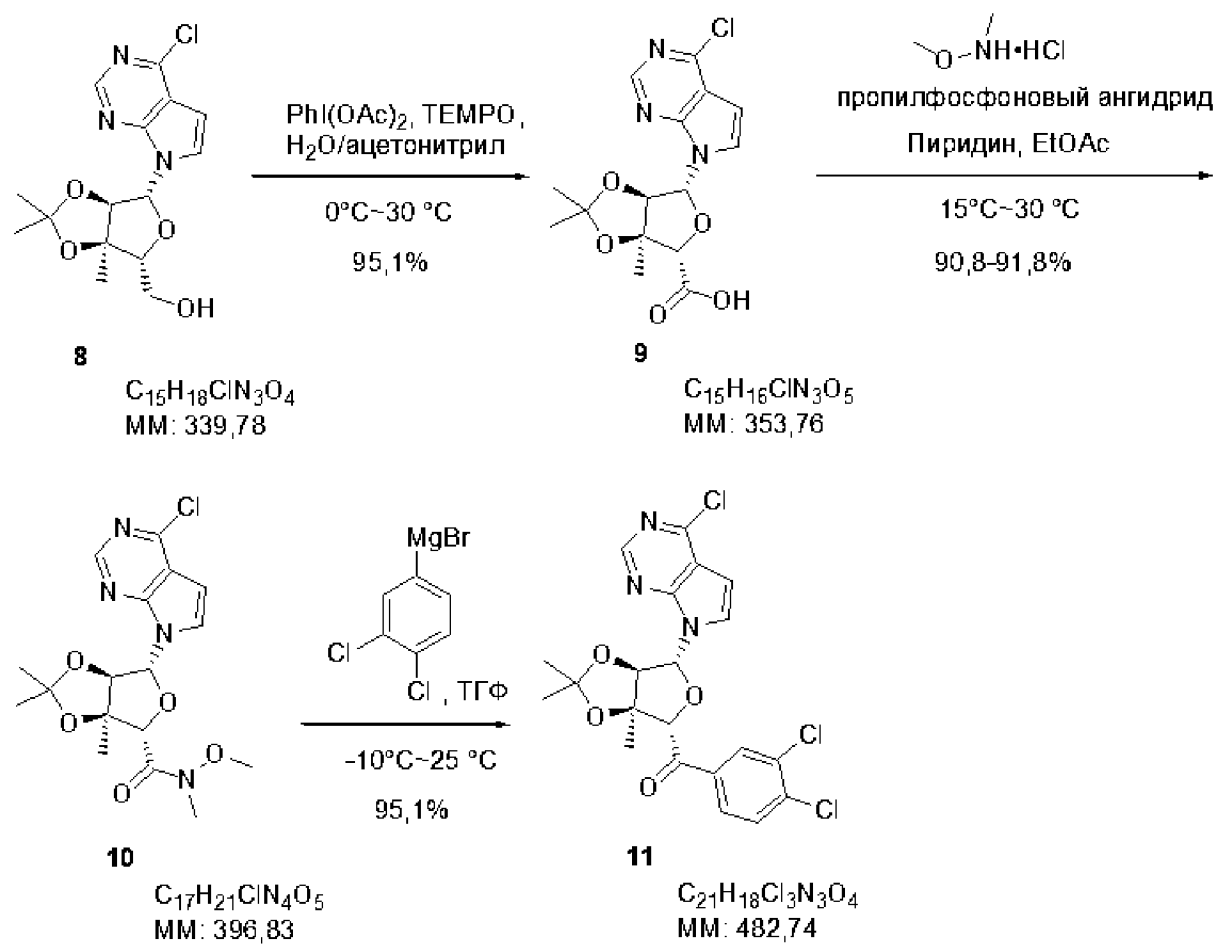


Схема 3

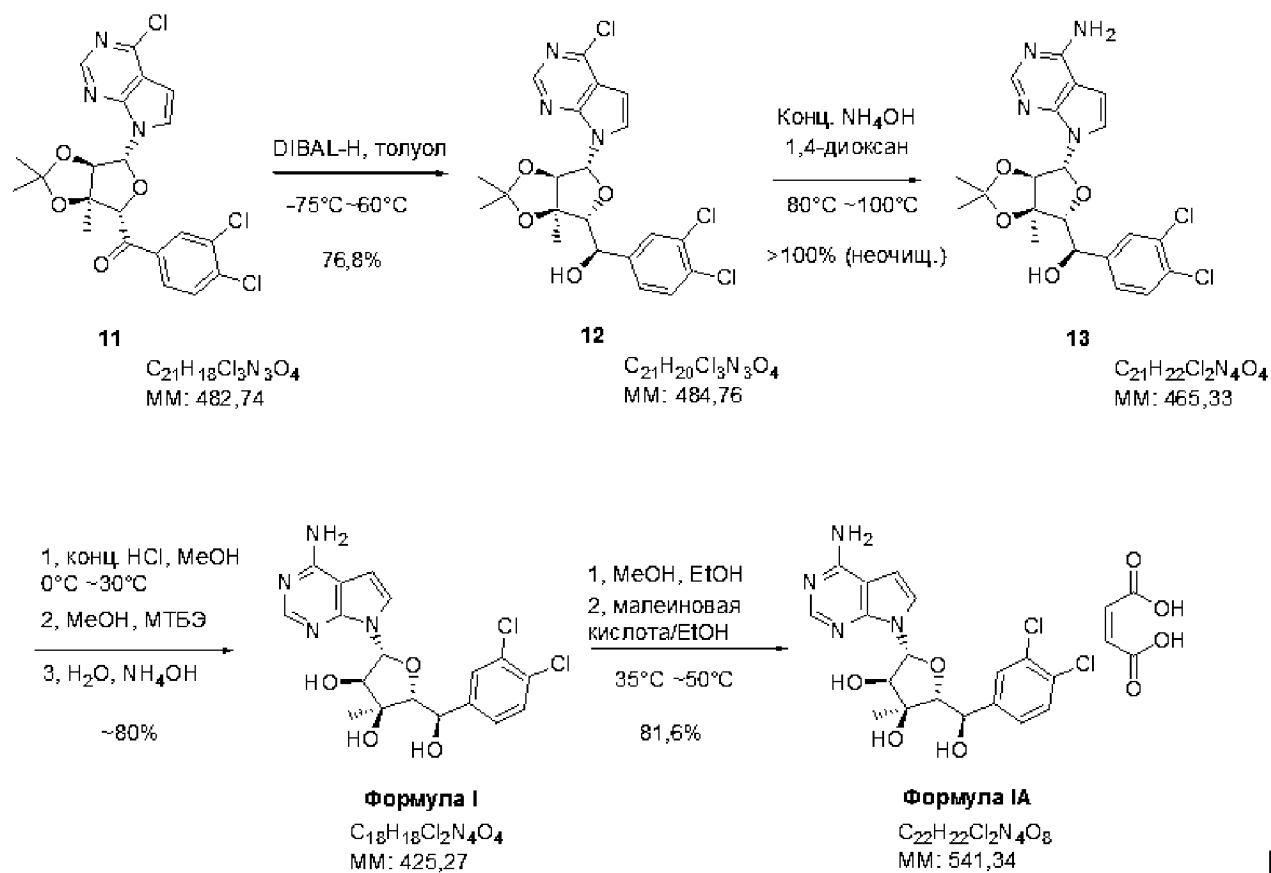


Схема 4

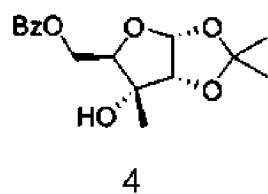
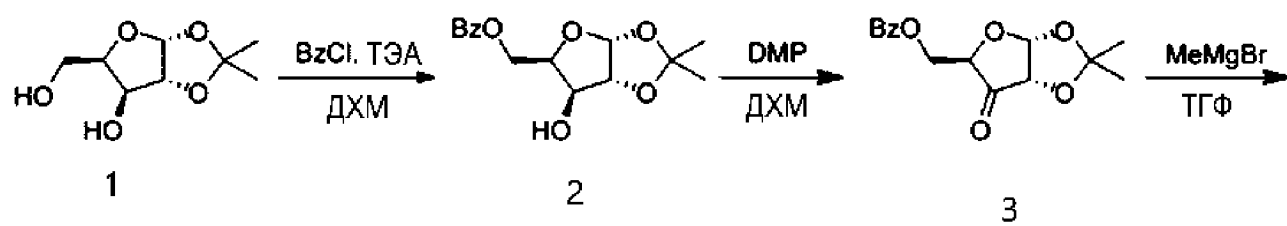
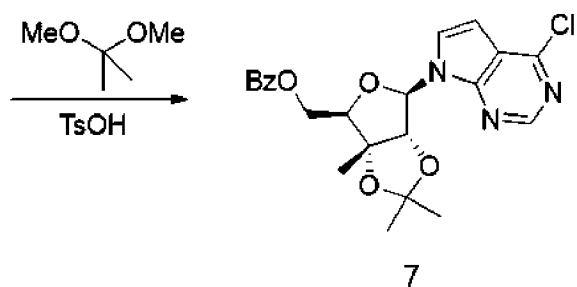
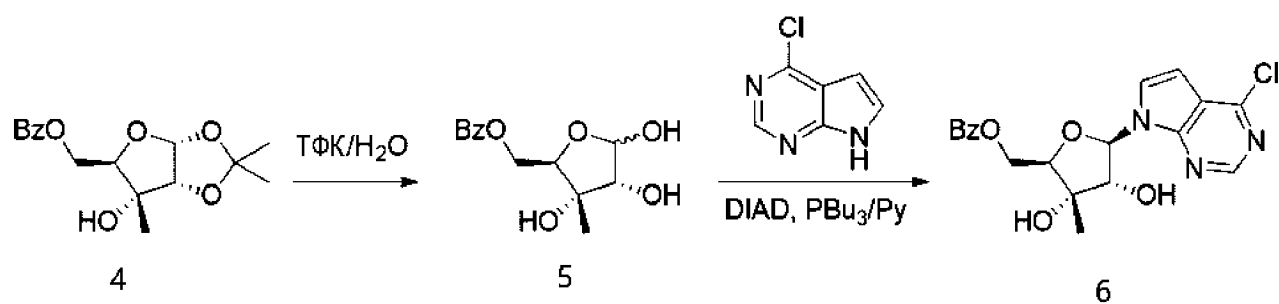


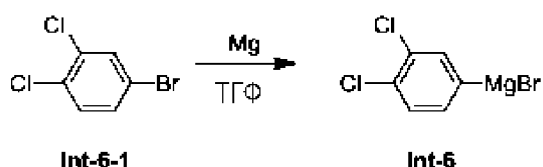
Схема 5



[00309] Параллельно две партии: в смесь соединения **2** (10,00 г, 33,98 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли DMP (43,24 г, 101,94 ммоль, 31,56 мл, 3 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 15 °С в течение 4 часов. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Остаток разбавляли EtOAc (500 мл) и фильтровали смесь. Отфильтрованную смесь разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ (300 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (200 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 20/1 до 3/1)

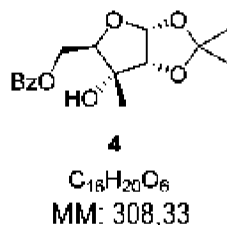
с получением соединения **3** (17,00 г, 58,16 ммоль, выход 85,59%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,00 - 7,91 (м, 2H), 7,65 - 7,53 (м, 1H), 7,50 - 7,40 (м, 2H), 6,15 (д, J = 4,4 Гц, 1H), 4,78 - 4,67 (м, 2H), 4,54 - 4,41 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,44 (с, 3H)

Синтез Int-6



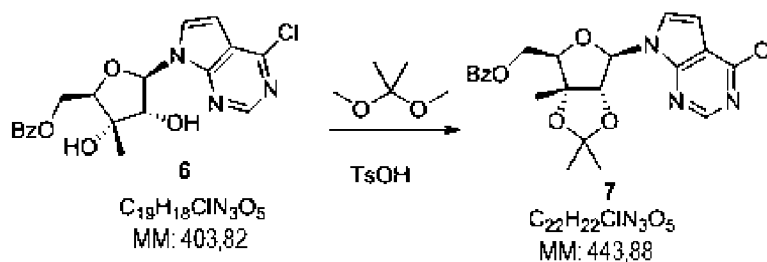
[00310] К раствору Mg (979,09 мг, 40,28 ммоль, 1,3 экв.) добавляли соединение **Int-6-1** (7 г, 30,99 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (26 мл) при 40 °С в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при 40 °С в течение 0,5 часа. Mg был израсходован. Соединение **Int-6** (7,75 г, неочищенное) в ТГФ (26 мл) в виде желтой жидкости использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение ((3aR,5R,6R,6aR)-6-гидрокси-2,2,6-триметилтетрагидрофуро[2,3-d][1,3]диоксол-5-ил)метилбензоата (**4**)



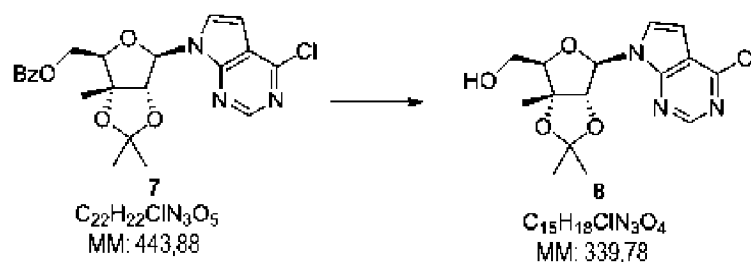
[00311] К смеси соединения **3** (17,00 г, 58,16 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (200 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3 М, 58,16 мл, 3 экв.) при -78 °С в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при -78 °С в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Объединенную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл * 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 15/1 до 5/1) с получением соединения **4** в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ = 8,13 - 8,01 (м, 2H), 7,64 - 7,51 (м, 1H), 7,48 - 7,38 (м, 2H), 5,83 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 4,57 (дд, J = 3,1, 11,9 Гц, 1H), 4,38 (дд, J = 8,2, 11,9 Гц, 1H), 4,21 - 4,06 (м, 2H), 2,71 (с, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,37 (с, 3H), 1,26 (с, 3H).

Получение ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метилбензоата (7)



[00312] К раствору соединения **6** (1 г, 2,48 ммоль, 1 экв.) в 2,2-диметоксипропане (12,75 г, 122,42 ммоль, 15 мл, 49,44 экв.) добавляли TsOH·H₂O (141,31 мг, 742,91 мкмоль, 0,3 экв.). Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. ЖХ-МС показала, что осталось соединение **6**. На профиле ЖХ-МС наблюдали несколько новых пиков и обнаруживали требуемое соединение. Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 2 часов. ТСХ показала, что соединение **6** полностью израсходовано, и образованы новые пятна. Реакция была завершена, по данным ТСХ. Реакцию гасили NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл*3). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 5/1 до 4:1). Соединение **7** (730 мг, неочищенное) получали в виде желтого маслянистого вещества. ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) R_f = 0,79.

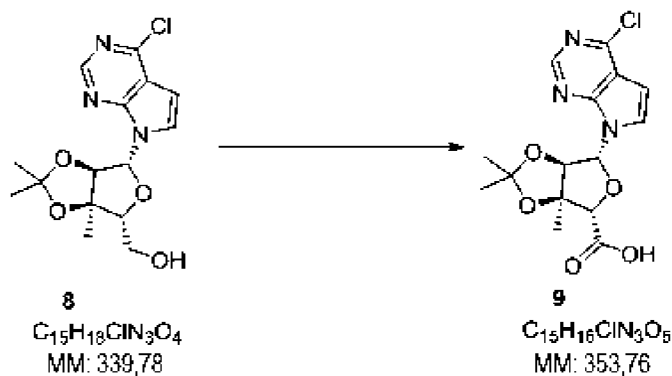
Получение ((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)метанола (8)



[00313] Смесь соединения **7** (600 мг, 1,35 ммоль, 1 экв.) и NH₃ в MeOH (7 М, 10 мл, 51,79 экв.) перемешивали при 25 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала наличие требуемой МС. Концентрировали смесь. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 3:1). Соединение **8** (450 мг, 1,32 ммоль, выход 97,98%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ = 8,60 (с, 1H), 7,29 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,17 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,74 (д, J=3,1

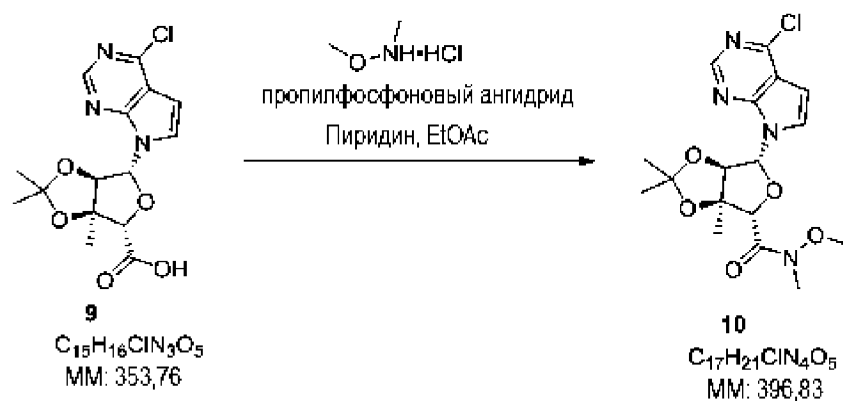
Гц, 1H), 4,20 (дд, $J=3,5$, 5,6 Гц, 1H), 3,89 - 3,71 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,38 (с, 3H); ЖХМС: ($M+H^+$): 340,1.

Получение (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (9)



[00314] В смесь соединения **8** (500 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), диацетоксийодбензола (DAIB) (1,04 г, 3,24 ммоль, 2,2 экв.) в MeCN (2 мл) и H₂O (2 мл) добавляли TEMPO (46,28 мг, 294,31 мкмоль, 0,2 экв.) при 0 °C. Перемешивали смесь при 25 °C в течение 1 часа. ТСХ показала, что соединение **8** израсходовано. Концентрировали смесь. Остаток растворяли в толуоле (10 мл). Концентрировали смесь. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение **9** (520 мг, неочищенное) получали в виде коричневого маслянистого вещества. ТСХ (SiO₂, этилацетат/этанол = 1/1): R_f = 0,5.

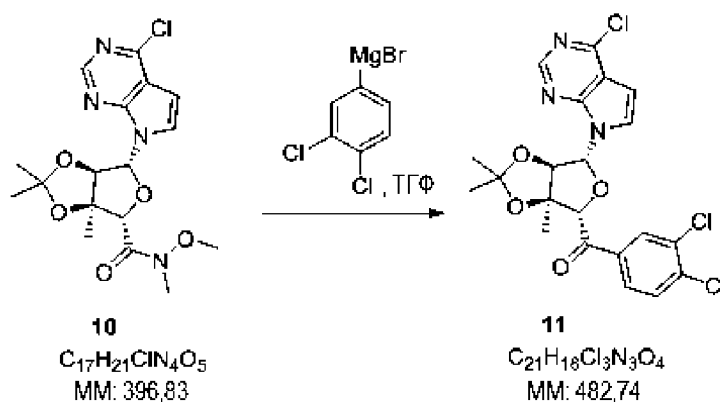
Получение (3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-метокси-N,2,2,3a-тетраметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоксамида (10)



[00315] К смеси соединения **9** (520 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.), N-метоксиметанамина (215,07 мг, 2,20 ммоль, 1,5 экв., HCl), пиридина (348,82 мг, 4,41 ммоль, 355,93 мкл, 3 экв.) в EtOAc

(5 мл) добавляли ТЗР (1,87 г, 2,94 ммоль, 1,75 мл, чистота 50%, 2 экв.) при 25 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что соединение **9** израсходовано. Смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток препаративной ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1). Соединение **10** (450 мг, 1,13 ммоль, выход 77,15%) получали в виде бесцветного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,67 (с, 1H), 8,21 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6,69 - 6,63 (м, 2H), 5,26 (с, 1H), 4,60 (д, *J* = 1,3 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,46 (д, *J* = 3,5 Гц, 6H); ЖХМС: (M+H⁺): 397,2; ТСХ (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = 1/1): R_f = 0,6.

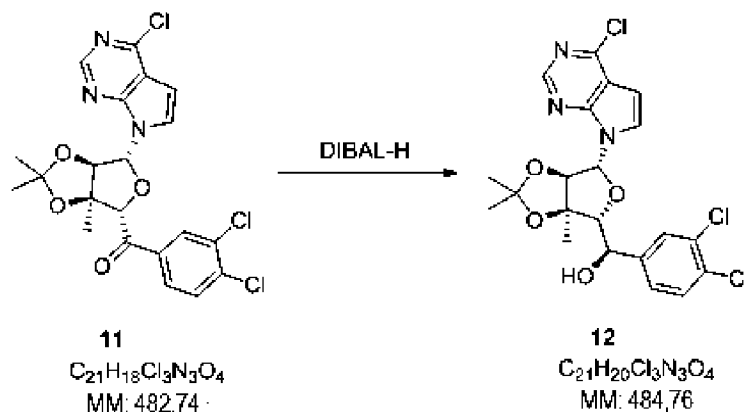
Получение ((3aS,4S,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дихлорфенил)метанона (11)



[00316] В раствор соединения **10** (1 г, 2,52 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли соединение **Int-6** (1 M, 10,08 мл, 4 экв.) при -10 °С в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 0 °С в течение 5 минут. ТСХ показала, что соединение **10** полностью израсходовано и образовано много новых пятен. Реакция была завершена, по данным ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 R_f = 0,48). В раствор добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 15/1) и основывались на ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 R_f = 0,48). Соединение **11** (660 мг, 1,27 ммоль, выход 50,42%, чистота по ЖХМС 92,94%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ = 8,64 - 8,73 (м, 1 H), 8,28 (д, *J* = 2,19 Гц, 1 H), 7,99 (дд, *J* = 8,33, 2,19 Гц, 1 H), 7,89 (д, *J* = 3,95 Гц, 1 H), 7,63 (д, *J* = 8,33 Гц, 1 H), 6,72 (д, *J*

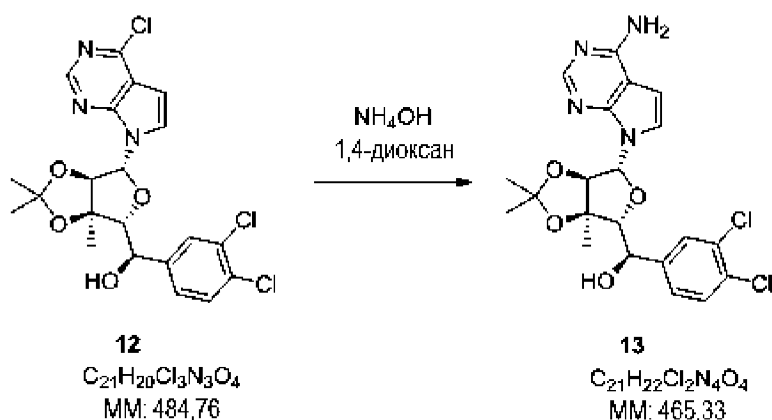
= 3,95 Гц, 1 H), 6,59 (д, $J = 1,32$ Гц, 1 H), 5,54 (с, 1 H), 4,70 (д, $J = 1,32$ Гц, 1 H), 1,83 (с, 3 H), 1,47 (с, 3 H), 1,36 (с, 3 H); **ЖХМС**: ($M+H^+$): 483,9, чистота по ЖХМС 92,94%; **ТСХ** (петролейный эфир:этилацетат = 3:1) $R_f = 0,48$.

Получение (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дихлорфенил)метанола (12)



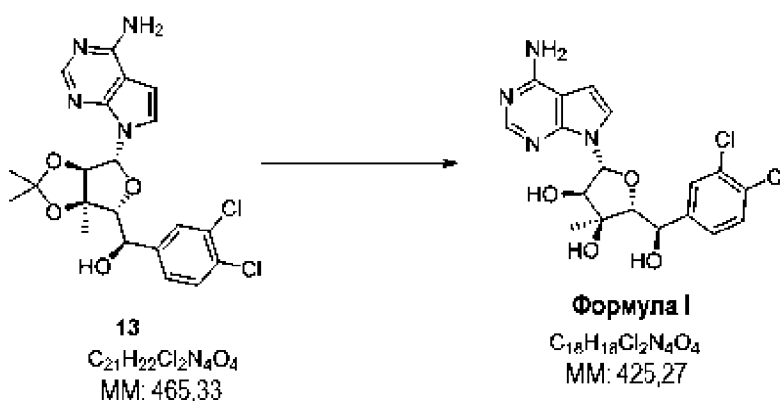
[00317] В раствор соединения **11** (660 мг, 1,37 ммоль, 1 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли DIBAL-H (1 М, 2,73 мл, 2 экв.) при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере N_2 . Перемешивали смесь при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 5 минут. ТСХ показала, что соединение **11** полностью израсходовано, и образовано одно новое пятно. Реакция была завершена, по данным ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 $R_f = 0,30$). В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор сегнетовой соли (30 мл) и МТБЭ (20 мл), перемешивали при $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5 часа и экстрагировали МТБЭ (10 мл x 4), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл x 2), сушили с помощью Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 1/1) и основывались на ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 3:1 $R_f = 0,30$). Получали соединение **12** (310 мг, 513,06 мкмоль, выход 37,53%, чистота по ЖХМС 80,23%) в виде белого твердого вещества. **1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d)** $\delta = 8,67$ (с, 1 H), 7,52 (д, $J=1,75$ Гц, 1 H), 7,40 (д, $J = 8,33$ Гц, 1 H), 7,31 (д, $J = 3,51$ Гц, 1 H), 7,22 (дд, $J = 8,33, 1,75$ Гц, 1 H), 6,69 (д, $J = 3,95$ Гц, 1 H), 6,17 (д, $J = 2,63$ Гц, 1 H), 4,83 (д, $J = 8,33$ Гц, 1 H), 4,76 (д, $J = 2,63$ Гц, 1 H), 4,05 - 4,18 (м, 1 H), 2,94 (шс, 1 H), 1,84 (с, 3 H), 1,67 (с, 3 H), 1,43 (с, 3 H); **ЖХМС**: ($M+H^+$): 484,3. Чистота по ЖХМС 80,23%; **ТСХ** (петролейный эфир:этилацетат = 3: 1) $R_f = 0,30$.

Получение (R)-((3aR,4R,6R,6aR)-6-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2,2,3a-триметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-ил)(3,4-дихлорфенил)метанола (13)



[00318] В раствор соединения **12** (90 мг, 185,66 мкмоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (26,03 мг, 185,66 мкмоль, 28,60 мкл, чистота 25%, 1 экв.) при 25 °С. Закрывали смесь и перемешивали при 100 °С в течение 12 часов (30 фунт/кв.дюйм (206,8 кПа)). ЖХ-МС показала, что соединение **12** полностью израсходовано, и обнаружен один главный пик требуемого продукта. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Соединение **13** (80 мг, неочищенное) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого твердого вещества.

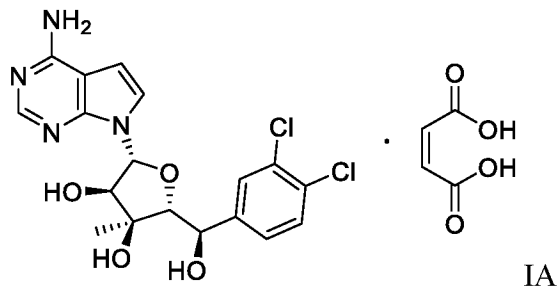
Получение (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диола (формула I)



[00319] В раствор соединения **13** (80 мг, 171,92 мкмоль, 1 экв.) добавляли HCl/MeOH (4 М, 4,26 мл, 99,07 экв.) при 0 °С. Перемешивали смесь при 25 °С в течение 10 минут. ЖХ-МС показала, что соединения **13** не осталось. Наблюдали несколько новых пиков на профиле ЖХ-МС и обнаруживали требуемое соединение. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. К остатку добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ для доведения pH до примерно 8. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка для основных условий: Waters Xbridge 150 * 25, 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,04% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 мМ NH_4HCO_3) - ACN]; В%: 15%-45%, 10 мин). Получали соединение **формулы I** (29,83 мг, 69,48 мкмоль, выход 40,41%, чистота по ЖХМС 99,05%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8,04 (с, 1 H), 7,61 (д, J = 1,75 Гц, 1 H), 7,51 (д, J = 8,77 Гц, 1 H), 7,42 (д, J = 3,51 Гц, 1 H), 7,38 (дд, J = 8,33, 1,75 Гц, 1 H), 7,07 (шс, 2 H), 6,55 - 6,64 (м, 2 H), 5,85 (д, J = 8,33 Гц, 1 H), 5,27 (д, J = 7,45 Гц, 1 H), 4,78 - 4,86 (м, 2 H), 4,43 (т, J = 7,89 Гц, 1 H), 4,01 (д, J = 6,14 Гц, 1 H), 1,18 (с, 3 H); ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ = 8,03 (с, 1 H), 7,58 (д, J = 1,54 Гц, 1 H), 7,50 (д, J = 8,16 Гц, 1 H), 7,34 - 7,41 (м, 2 H), 6,58 (д, J = 3,53 Гц, 1 H), 5,84 (д, J = 8,16 Гц, 1 H), 4,80 (д, J = 6,39 Гц, 1 H), 4,41 (д, J = 8,16 Гц, 1 H), 4,00 (д, J = 6,39 Гц, 1 H), 1,18 (с, 3 H); ЖХМС: (M+H⁺): 425,1, чистота по ЖХМС 99,05%; чистота по ВЭЖХ: 100,00%.

Формула IA. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидроксиметил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол, малеатная соль (IA)



Способ 1:

[00320] (2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-[(R)-(3,4-дихлорфенил)-гидроксиметил]-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (формула I; 0,95 г, 2,24 ммоль) растворяли в 120 мл смеси ACN:вода (50:50) и нагревали до растворения твердого вещества. Добавляли раствор малеиновой кислоты (260,1 мг, 2,24 ммоль) в смеси ACN:вода (10 мл) и медленно охлаждали полученный раствор. Через 3 часа образовалось незначительное количество твердого вещества, и поэтому раствор концентрировали до примерно 80 мл, медленно охлаждали и оставляли стоять в течение ночи. Отфильтровывали небольшое количество твердого вещества (приблизительно 14 мг). Концентрировали фильтрат до приблизительно 50 мл (соотношение ACN:вода (50:50) изменялось в сторону увеличения концентрации воды), вносили собранные затравочные кристаллы, оставляли

медленно остывать. Оставляли стоять 3 часа и отфильтровывали твердое вещество (приблизительно 3,2 г после высушивания в течение 1 часа ($T_{пл.} = 201,2-201,5\text{ }^{\circ}\text{C}$). Сушили в вакууме при комнатной температуре в течение ночи.

[00321] ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,61 (дд, $J = 2,8, 17,5$ Гц, 2H), 7,50 (д, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J = 2,0, 8,4$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J = 3,5$ Гц, 1H), 6,35 – 6,19 (м, 1H), 6,14 (с, 2H), 5,92 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,40 – 5,23 (м, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,79 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 3,97 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,23 (с, 3H).

[00322] Кристаллы представляют собой длинные тонкие иглы.

[00323] ЖХМС: $RT=1,98$ (424,8/428,8).

[00324] $T_{пл.}$ 201,6-202,7 $^{\circ}\text{C}$.

Способ 2:

[00325] В прозрачную емкость добавляли соединение формулы I (100,0 г, 1 экв.), затем смешанный раствор ацетонитрила (450 мл) и деионизированной воды (315 мл). Нагревали смесь до примерно 50 $^{\circ}\text{C}$ с получением раствора. Фильтровали через фильтр с получением фильтрата в виде прозрачного раствора А. Полученный раствор А переносили в прозрачную круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную механической мешалкой, термопарой и отверстием подачи азота. Емкость, использованную для получения раствора соединения формулы I, промывали смешанным раствором ацетонитрила (50 мл) и деионизированной воды (35 мл). Промывочный раствор фильтровали через тот же фильтр и переносили фильтрат в указанную круглодонную колбу объемом 5 л. Смесь в круглодонной колбе объемом 5 л нагревали до примерно 58 $^{\circ}\text{C}$. В круглодонную колбу объемом 5 л добавляли предварительно отфильтрованный раствор малеиновой кислоты (30 г, 1,1 экв.) в деионизированной воде (100 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру при 40-60 $^{\circ}\text{C}$. Затем в круглодонную колбу объемом 5 л добавляли деионизированную воду, отфильтрованную через фильтр тонкой очистки (2000 мл), с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру не ниже 40 $^{\circ}\text{C}$. Смесь в круглодонной колбе объемом 5 л оставляли остывать до 15-25 $^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение ночи. Смесь в круглодонной колбе объемом 5 л охлаждали до 0-10 $^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение примерно 2 часов. Смесь в круглодонной колбе объемом 5 л фильтровали и промывали осадок на фильтре деионизированной водой, отфильтрованной через фильтр тонкой очистки (1000 мл). Отфильтрованный осадок на фильтре сушили на фильтре в течение примерно 3,5 часа. Продукт переносили в лоток и сушили в сушильном шкафу под вакуумом при 40 $^{\circ}\text{C}$ до постоянной массы (110 г). Выход продукта составил 86,5%.

Способ 3:

[00326] Свободное основание формулы I растворяли в метаноле (12 объемов) при 20-45 °С. Раствор фильтровали через фильтр тонкой очистки, нагруженный целитом (~1 масса). Для промывания использовали дополнительное количество метанола (4 объема). Фильтрат и промывочный раствор переносили в ротационный испаритель через встроенный фильтр и концентрировали на ротационном испарителе до прекращения дистилляции. В ротационный испаритель загружали отфильтрованный этанол (3,5 объема) и концентрировали до прекращения дистилляции. Твердое вещество (формула I) смешивали в ротационном испарителе с отфильтрованным этанолом (10 объемов), затем переносили смесь в реактор и нагревали до 35-50 °С. Затем добавляли раствор малеиновой кислоты (1,1 экв.) в этаноле (3,5 объема), отфильтрованный через тонкий фильтр, при 35-50 °С. Перемешивали смесь при 35-50 °С в течение ≥ 30 минут, охлаждали до 15-30 °С, затем перемешивали при указанной температуре в течение ≥ 3 часов. Твердое вещество отфильтровывали и промывали осадок на фильтре отфильтрованным этанолом (3,5 объема). Продукт сушили, пропуская воздух через осадок на фильтре, затем переносили продукт на сушильные лотки и дополнительно сушили на воздухе. Продукт дополнительно сушили под вакуумом при ≤ 45 °С до достижения постоянной массы. Продукт измельчали шпателем и пропускали через сито 60 меш. Продукт дополнительно сушили в вакуумном сушильном шкафу при ≤ 45 °С до достижения постоянной массы. Полученное твердое вещество представляет собой соединение формулы IA.

[00327] Профиль РПД представлен на фиг. 1. Профиль ДСК представлен на фиг. 3. Профиль ТГА представлен на фиг. 4.

Способ 4:

[00328] Соединение формулы IA получали посредством добавления свободного основания формулы I в ацетонитрил в исходной концентрации приблизительно 20 мг/мл. Образец нагревали до приблизительно 55 °С и добавляли один эквивалент малеиновой кислоты. Образец мгновенно превращался в гель. Добавляли дополнительное количество ацетонитрила и, наконец, небольшое количество воды (конечная концентрация в растворе приблизительно 9 мг/мл в смеси 8:1 ACN/H₂O (по объему)). При добавлении воды образец сразу стал прозрачным. Образец оставляли медленно остывать. Из раствора не выделялось твердое вещество. Объем образца существенно уменьшали и затем обрабатывали ультразвуком. Из раствора выпадал белый твердый осадок. Твердое вещество собирали фильтрованием.

[00329] Профиль РПД представлен на фиг. 2. Ниже в таблице 8 представлены данные кристалла.

Таблица 8. Данные кристалла, представленные на фиг. 2

Тип Браве	Примитивный моноклинный
a [Å]	12,298
b [Å]	6,993
c [Å]	28,585
α [град]	90
β [град]	98,30
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	2432,5
Содержание хиральных частиц?	Хиральные
Символ вырожденности	P 1 2 ₁ 1
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ (4)

[00330] ДСК и ТГА представлены на фиг. 5.

[00331] Для данного материала проведена гравиметрическая оценка растворимости в воде, составившая приблизительно 1,1 г/л.

Способ 5:

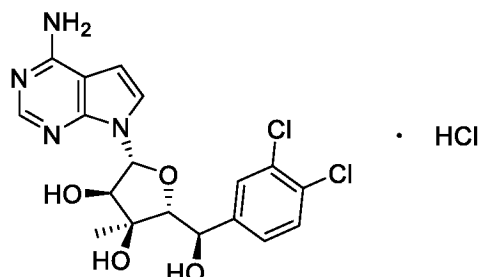
[00332] К 30,5 мг малеиновой кислоты (0,263 ммоль, 1,05 экв.) добавляли 106,6 мг (0,25 ммоль, 1,0 экв.) соединения формулы I. Добавляли 4,0 мл EtOH и непрерывно перемешивали полученную смесь в течение ночи. Смесь фильтровали с получением твердого вещества, которое промывали 2,5 мл МТБЭ и затем сушили (40 °С под вакуумом в течение ночи) с получением соединения формулы IA.

[00333] Профиль РПД представлен на фиг. 14.

[00334] Профиль ДСК представлен на фиг. 15.

[00335] Профиль ТГА представлен на фиг. 16.

Формула IV. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол, гидрохлоридная соль (IV)



Способ 1:

[00336] Кристаллическое соединение формулы IV получали в эксперименте, в котором объединяли соединение формулы I и водный раствор HCl (1 экв.) в ацетонитриле (ACN) при повышенной температуре. Реагенты использовали в молярном соотношении 1:1, и после получения прозрачного раствора оставляли раствор остывать до комнатной температуры. Собирали твердое вещество и получали его характеристики после высушивания в условиях окружающей среды.

[00337] Профиль РПД представлен на фиг. 8. Ниже в таблице 9 представлены данные кристалла.

Таблица 9. Данные кристалла, представленные на фиг. 8

Тип Браве	Примитивный орторомбический
a [Å]	9,597
b [Å]	13,189
c [Å]	35,618
α [град]	90
β [град]	90
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	4508,3
Содержание хиральных частиц?	Хиральные
Символ вырожденности	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁

Пространственная группа(ы)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)
----------------------------	--

[00338] ДСК и ТГА представлены на фиг. 11.

[00339] Для данного материала проведена гравиметрическая оценка растворимости в воде, составившая приблизительно 0,8 г/л.

Способ 2:

[00340] (2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-[(R)-(3,4-дихлорфенил)-гидроксиметил]-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (формула I; 201,0 мг, 0,47 ммоль) растворяли в ACN (5 мл) и нагревали смесь до растворения твердого вещества. Добавляли раствор хлористоводородной кислоты (0,03 мл, 0,47 ммоль) в 1 мл ACN и медленно охлаждали раствор. Отфильтровывали твердое вещество, сушили в вакууме.

[00341] Тпл.: темнеет и сжимается при 210,6-212,8 °С, плавится при 216,9-217,9 °С.

[00342] Содержание Cl по титрованию: 23,13%, теоретическое значение 23,03%

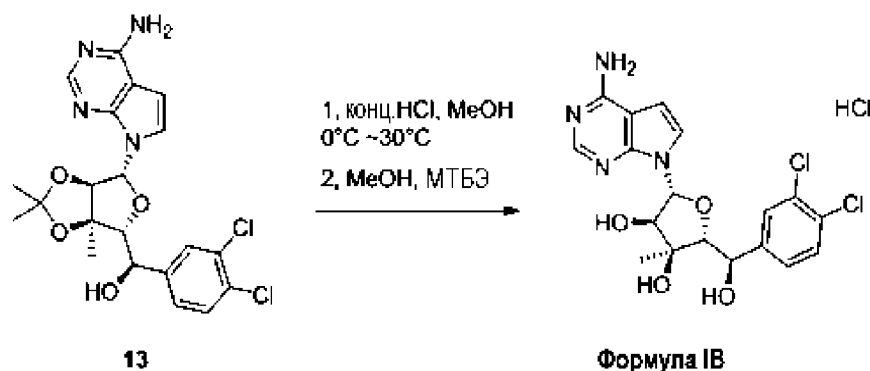
[00343] ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (с, 1H), 7,85 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 7,58 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J* = 2,0, 8,4 Гц, 1H), 7,01 (д, *J* = 3,7 Гц, 1H), 6,00 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 4,78 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,33 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 3,93 (д, *J* = 7,9 Гц, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,29 (с, 3H).

[00344] Профиль РПД представлен на фиг. 6.

[00345] Профиль ДСК представлен на фиг. 9.

[00346] Профиль ТГА представлен на фиг. 10.

Способ 3:



[00347] Концентрированную хлористоводородную кислоту (36,5-38,0%, 15 экв.) добавляли в предварительно охлажденный (0-10 °С) раствор соединения **13** в метаноле (10 объемов), поддерживая температуру при ≤10°С. Нагревали баню до 20~30 °С и перемешивали при указанной температуре в течение ≥6 часов. Продолжали реакцию до

нарушения контрольного критерия прогресса ($\leq 1,0\%$ соединения **13** относительно соединения **формулы IB**, по данным ВЭЖХ). Фильтровали смесь и промывали осадок на фильтре (соединение формулы IB) этанолом. Осадок на фильтре сушили на воронке, пропуская воздух через осадок на фильтре в течение ≥ 1 часа.

[00348] Профиль РПД представлен на фиг. 7.

Способ 4. Формула IB, форма I:

[00349] Суспензию примерно 40 мг соединения формулы IB в 0,6 мл этилформиата перемешивали при 55 °C в течение выходных дней и затем фильтровали и промывали, используя 0,6 МТБЭ, с получением кристаллической формы I формулы IB, которую сушили в сушильном шкафу при 47-48 °C в течение ночи.

[00350] Профиль РПД представлен на фиг. 20.

[00351] Профиль ДСК представлен на фиг. 21.

[00352] Профиль ТГА представлен на фиг. 22.

[00353] Титрование методом Карла Фишера показало, что форма I формулы IB содержит примерно 0,21% воды.

[00354] Изотермы адсорбции/десорбции формы I формулы IB, представленные на фиг. 23, указывают на то, что она может адсорбировать $\sim 0,5\%$ воды при влажности примерно 95% и может адсорбировать $\sim 0,1\%$ воды при комнатной температуре и нормальном диапазоне влажности (ОВ 40-50%).

[00355] Сравнение профилей РПД до и после ДСП показало отсутствие изменения формы. См. фиг. 24.

[00356] Профиль ^1H ЯМР представлен на фиг. 25.

Способ 5: Формула IB, форма II

[00357] Суспензию 60 мг соединения формулы IB в 1,2 мл этанола перемешивали при 55 °C в течение 16 часов, фильтровали и промывали твердое вещество, используя 1,0 мл МТБЭ. Твердое вещество сушили в сушильном шкафу при 47-48 °C в течение ночи с получением формы II формулы IB.

[00358] Профиль РПД представлен на фиг. 26.

[00359] Профиль ДСК представлен на фиг. 27

[00360] Профиль ТГА представлен на фиг. 28.

[00361] Профиль ^1H ЯМР представлен на фиг. 29.

[00362] Титрование методом Карла Фишера показало, что форма II формулы IB содержит примерно 0,54% воды.

[00363] Профиль ДСП представлен на фиг. 30. Изотермы адсорбции/десорбции формы II формулы IB указывают на то, что она может адсорбировать ~6% воды при влажности примерно 95% и может адсорбировать ~3% воды при комнатной температуре и нормальном диапазоне влажности (ОВ 40-50%).

[00364] Сравнение профилей РПД до и после ДСП показало отсутствие изменения формы. См. фиг. 31.

Способ 6: Формула IB, форма III

[00365] Суспензию примерно 35 мг соединения формулы IB в 0,4 мл ацетона перемешивали при 55 °С в течение выходных дней и затем промывали, используя 0,5 МТБЭ, с получением кристаллической формы III формулы IB, которую сушили в сушильном шкафу при 47-48 °С в течение ночи.

[00366] Профиль РПД представлен на фиг. 32.

[00367] Профиль ДСК представлен на фиг. 33.

[00368] Профиль ТГА представлен на фиг. 34. Образец демонстрировал потерю приблизительно 0,01% массы до примерно 100 °С.

[00369] Профиль ¹H ЯМР представлен на фиг. 35.

[00370] Профиль ДСП представлен на фиг. 36. Изотермы адсорбции/десорбции формы III формулы IB указывают на то, что она может адсорбировать ~2,8% воды при влажности примерно 95% и может адсорбировать ~1% воды при комнатной температуре и нормальном диапазоне влажности (ОВ 40-50%).

[00371] Фиг. 37. Профиль РПД до и после ДСП демонстрировал отсутствие изменения формы.

Способ 7: Формула IB, форма IV

[00372] Суспензию 40 мг соединения формулы IB в 0,6 мл н-пропанола перемешивали при 55 °С в течение выходных дней, фильтровали, промывали, используя 0,5 мл МТБЭ, и сушили в сушильном шкафу при 47-48 °С в течение ночи с получением формы IV формулы IB.

[00373] Профиль РПД представлен на фиг. 38.

[00374] Профиль ДСК представлен на фиг. 39. Профиль ДСК демонстрирует температуру начала при 214,32 °С и пик при 220,59 °С.

[00375] Профиль ТГА представлен на фиг. 40. Профиль ТГА демонстрирует потерю приблизительно 0,02% массы до 130 °С.

[00376] Профиль ¹H ЯМР представлен на фиг. 41.

Способ 8:

[00377] К 106,3 мг соединения формулы I (0,25 ммоль, 1,0 экв.) добавляли 4,0 мл 2-бутанона и перемешивали полученную смесь в течение 5 минут. Добавляли 263 мкл 1,0 М раствора HCl в ИПС (0,263 ммоль, 1,06 экв.). Перемешивали смесь получением тонкодисперсной суспензии, которую непрерывно перемешивали в течение ночи. Фильтровали смесь с получением твердого вещества, которое сушили (40 °С под вакуумом в течение ночи) с получением соединения формулы IB (97 мг, выход 85,8%).

[00378] Профиль РПД представлен на фиг. 17.

[00379] Профиль ДСК представлен на фиг. 18.

[00380] Профиль ТГА представлен на фиг. 19.

Способ 9:

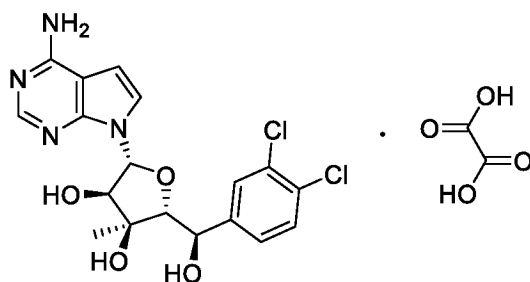
[00381] 210 мг свободного основания формулы I (0,494 ммоль, 1,0 экв.) и 5,0 мл метанола перемешивали с получением прозрачного раствора. Добавляли хлористоводородную кислоту (0,51 мл, 1,03 экв., в ИПС из 37% водного раствора) и перемешивали смесь в течение примерно 1,0 минуты с получением суспензии. Суспензию непрерывно перемешивали в течение 2,0 часа, затем при 50 °С в течение 1,0 часа, затем при комнатной температуре в течение 1,0 часа. Фильтровали смесь и промывали МТБЭ (4,0 мл), и сушили твердое вещество при 45-48 °С под вакуумом в течение 24 часов.

[00382] Профиль РПД представлен на фиг. 42.

[00383] Профиль ДСК представлен на фиг. 43.

[00384] Профиль ТГА представлен на фиг. 44.

Формула IC. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол, оксалатная соль (IC)



[00385] Кристаллическое соединение формулы IC получали в эксперименте, в котором объединяли соединение формулы I и щавелевую кислоту (1 экв.) в этаноле при повышенной температуре. Раствор оставляли остывать и затем обеспечивали возможность испарения этанола. Твердое вещество собирали и получали характеристики после высушивания в условиях окружающей среды.

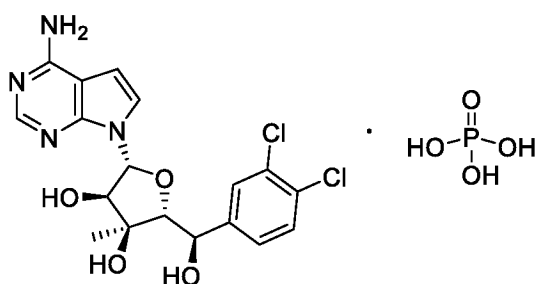
[00386] Профиль РПД представлен на фиг. 12. Ниже в таблице 10 представлены данные кристалла.

Таблица 10. Данные кристалла, представленные на фиг. 12

Тип Браве	Примитивный орторомбический
a [Å]	7,373
b [Å]	11,580
c [Å]	50,309
α [град]	90
β [град]	90
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	4295,3
Содержание хиральных частиц?	Хиральные
Символ вырожденности	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

[00387] Для данного материала проведена гравиметрическая оценка растворимости в воде, и обнаружено отсутствие растворимости (<0,3 г/л).

Формула ID. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол, фосфатная соль (ID)



Способ 1:

[00388] Кристаллическое соединение формулы ID получали в эксперименте, в котором объединяли соединение формулы I и фосфорную кислоту (1 экв.) в этаноле при повышенной температуре. Образец оставляли остывать, и из раствора в осадок выпадало твердое вещество. Твердое вещество собирали и получали характеристики после высушивания в условиях окружающей среды.

[00389] Профиль РПД представлен на фиг. 13. Ниже в таблице 11 представлены данные кристалла.

Таблица 11. Данные кристалла, представленные на фиг. 13

Тип Браве	Примитивный орторомбический
a [Å]	7,730
b [Å]	12,120
c [Å]	49,420
α [град]	90
β [град]	90
γ [град]	90
Объем [Å ³ /ячейка]	4630,0
Содержание хиральных частиц?	Хиральные
Символ вырожденности	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Пространственная группа(ы)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

[00390] Для данного материала проведена гравиметрическая оценка растворимости в воде, и обнаружено отсутствие растворимости (<0,3 г/л).

Способ 2:

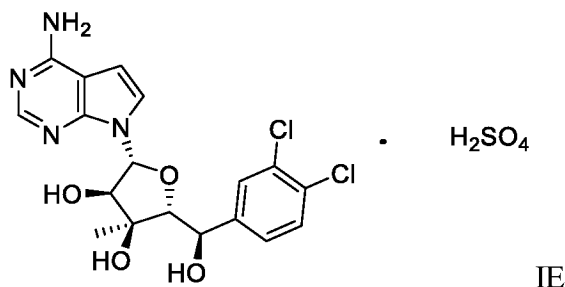
[00391] К 106,7 мг соединения формулы I (0,25 ммоль, 1,0 экв.) добавляли 4,0 мл MeOH и перемешивали полученную смесь с получением прозрачного раствора. Добавляли 265 мкл 1,0 М раствора H₃PO₄ в ИПС (0,265 ммоль, 1,06 экв.). Непрерывно перемешивали смесь в течение ночи и затем фильтровали с получением твердого вещества, которое сушили (40 °C под вакуумом в течение ночи) с получением соединения формулы IC.

[00392] Профиль РПД представлен на фиг. 45.

[00393] Профиль ДСК представлен на фиг. 46.

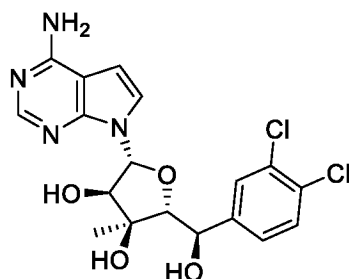
[00394] Профиль ТГА представлен на фиг. 47.

Формула IE. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол, бисульфат (IE)



[00395] (2R,3S,4R,5R)-5-(4-аминопирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-[(R)-(3,4-дихлорфенил)гидроксиметил]-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол (100 мг, 0,24 ммоль) в ИПС (5 мл) обрабатывали ультразвуком при 50 °С с получением прозрачного раствора и затем добавляли серную кислоту (2,14 мл, 0,24 ммоль) и снова обрабатывали ультразвуком при 50 °С в течение 5 минут. Смесь оставляли медленно остывать и центрифугировали полученное твердое вещество, промывали минимальным количеством воды и сушили под высоким вакуумом с получением 95 мг игольчатых кристаллов; Тпл. 216-219 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,21 (с, 1H), 7,65 (д, J = 3,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J = 1,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (дд, J = 1,9, 8,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 6,24 (шс, 1H), 5,94 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 5,33 (шс, 1H), 4,90 (шс, 1H), 4,80 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,44 – 4,33 (м, 1H), 3,98 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 1,25 (с, 3H).

Формула I. (2R,3S,4R,5R)-5-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-((R)-(3,4-дихлорфенил)(гидрокси)метил)-3-метилтетрагидрофуран-3,4-диол



Способ 1: Формула I, форма I

[00396] Свободное основание формулы I (56 мг, 0,132 ммоль) и 1,0 мл изопропанола перемешивали в течение 10 минут с получением прозрачного раствора, который перемешивали при 55 °С в течение 2,0 часа и затем при комнатной температуре в течение 4,0 часа. Полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали МТБЭ (1,0 мл) и затем сушили при 46-48 °С под вакуумом в течение ночи с получением 48,7 мг (выход 86,96%) кристаллической формы I формулы I.

[00397] Профиль РПД представлен на фиг. 48.

[00398] Профиль ДСК представлен на фиг. 49.

[00399] Профиль ТГА представлен на фиг. 50.

[00400] Профиль ^1H NMR, представленный на фиг. 51, демонстрирует, что форма I формулы I представляет собой моно-изопропанольный сольват.

[00401] Профиль ДСП представлен на фиг. 52.

[00402] Профили РПД до и после ДСП, представленные на фиг. 53, демонстрируют отсутствие изменения формы.

[00403] Титрование методом Карла Фишера указывает на то, что форма I формулы I содержит примерно 1,3% воды.

[00404] Изотермы адсорбции/десорбции формы I формулы I из ИПС (фиг. 52) указывают на то, что данная кристаллическая форма может адсорбировать ~0,5% воды при влажности примерно 95% и может адсорбировать ~0,8% воды при комнатной температуре и нормальном диапазоне влажности (ОВ 40-50%).

Способ 2: Формула I, форма 1

[00405] Свободное основание формулы I (175 мг, 0,412 ммоль) и 2,5 мл изопропанола перемешивали в течение 6 минут с получением прозрачного кремообразного вещества, которое после непрерывного перемешивания в течение 10 минут превращалось в суспензию. Полученную суспензию перемешивали при 50 °С в течение 2,5 часа и затем при комнатной температуре в течение 1,0 часа. Фильтровали смесь, промывали МТБЭ (2,0 мл) и затем сушили при 46-48 °С под вакуумом в течение ночи с получением 157 мг (выход 89,71%) формы 1 формулы I.

Способ 3: Формула I, форма II:

[00406] Суспензию свободного основания формулы I (примерно 50 мг) в ТГФ перемешивали в течение 4 часов, затем непрерывно перемешивали при 55 °С в течение 2

часов и затем перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Полученную смесь фильтровали, промывали МТБЭ и сушили в сушильном шкафу при 45-46 °С в течение 24 часов с получением формы II формулы I.

[00407] Профиль РПД представлен на фиг. 58.

[00408] Профиль ДСК представлен на фиг. 59.

Способ 4: Формула I, форма II:

[00409] Суспензию свободного основания формулы I (примерно 50 мг) в Ме-ТГФ перемешивали в течение 4 часов, затем непрерывно перемешивали при 55 °С в течение 2 часов и затем перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Полученную смесь фильтровали, промывали МТБЭ и сушили в сушильном шкафу при 45-46 °С в течение 24 часов с получением формы II формулы I.

[00410] Профиль РПД представлен на фиг. 60.

[00411] Профиль ДСК представлен на фиг. 61.

Способ 5: Формула I, форма II:

[00412] Суспензию свободного основания формулы I (примерно 50 мг) в ацетоне перемешивали в течение 4 часов, затем непрерывно перемешивали при 55 °С в течение 2 часов и затем перемешивали при 25 °С в течение 4 часов. Полученную смесь фильтровали, промывали МТБЭ и сушили в сушильном шкафу при 45-46 °С в течение 24 часов с получением формы II формулы I.

[00413] Профиль РПД представлен на фиг. 54.

[00414] Профиль ДСК представлен на фиг. 55.

Способ 6: Формула I, форма II

[00415] Свободное основание формулы I (150 мг, 0,353 ммоль) и 2,0 мл этанола перемешивали в течение примерно 1,0 минуты с получением прозрачного раствора, который через 3 минуты превратился в суспензию. Полученную суспензию непрерывно перемешивали в течение 5 минут, затем при 55 °С в течение 2,5 часа, затем при комнатной температуре в течение 1,0 часа. Фильтровали смесь и промывали МТБЭ (2,0 мл) и сушили твердое вещество при 46-48 °С под вакуумом в течение ночи с получением 121 мг (выход 80,7%) формы II формулы I.

[00416] Профиль РПД представлен на фиг. 62.

[00417] Профиль ДСК представлен на фиг. 63.

Способ 7: Формула I, форма III

[00418] Суспензию свободного основания формулы I в смеси метанол/вода (1/5) перемешивали в течение 10 минут, затем при 55 °С в течение 2 часов и затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Фильтровали смесь и промывали твердое вещество МТБЭ, и затем сушили под вакуумом при 47-48 °С в течение ночи с получением формы III формулы I.

[00419] Профиль РПД представлен на фиг. 56.

[00420] Профиль ДСК представлен на фиг. 57.

Инструментальные методы**Рентгеновская порошковая дифракция (РПД)**

[00421] Профили РПД могут быть записаны на дифрактометре PANalytical X'Pert PRO MPD с использованием падающего пучка Cu излучения, полученного с помощью длиннофокусного источника с точной фокусировкой Optix. Для фокусировки рентгеновских лучей Cu K α через образец и на детектор используют эллиптически градиентное многослойное зеркало. Перед анализом анализируют образец кремния (NIST SRM 640e), чтобы убедиться, что наблюдаемое положение пика Si 111 соответствует положению, сертифицированному NIST (Национальный институт по стандартизации и технологии). Пробу образца помещают между пленками толщиной 3 мкм и анализируют в геометрии пропускания. Для минимизации фона, создаваемого воздухом, используют ограничитель луча, короткий антирассеивающий удлинитель и антирассеивающий ножевой коллиматор. Используют щели Соллера для падающего и дифрагированного пучков для минимизации уширения вследствие осевого расхождения. Профили дифракции записывают с помощью сканирующего позиционно-чувствительного детектора (X'Celerator), расположенного на расстоянии 240 мм от образца, и программного обеспечения Data Collector версии 2.2b.

[00422] Профили РПД также можно записывать на рентгеновском порошковом дифрактометре (РПД) Rigaku MiniFlex. Рентгеновское излучение получают из меди (Cu) при 1,54056Å с фильтром К β . Мощность рентгеновского излучения: 30 кВ, 15 мА.

Термогравиметрический анализ (ТГА) и дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

[00423] Термический анализ можно проводить на анализаторе Mettler Toledo TGA/DSC3+. Калибровку температуры проводят с использованием фенилсалицилата, индия, олова и цинка. Образец помещают в алюминиевый тигель. Образец закрывают, прокалывают крышку, затем вставляют в ТГ печь. Печь нагревают в атмосфере азота.

[00424] Профиль ДСК также может быть записан на дифференциальном сканирующем калориметре TA Instrument модели Q20 с автоматическим пробоотборником с использованием скорости сканирования 10 °С/мин и скорости потока газообразного азота 50 мл/мин.

[00425] Профиль ТГА может быть записан на приборе TGA Q500 производства компании TA Instruments при скорости сканирования 20 °С в минуту.

Динамическая сорбция паров (ДСП)

[00426] Эксперименты динамической сорбции паров можно проводить на симметричном анализаторе сорбции паров VTI SGA-Cx100. Профиль поглощения влаги записывают в трех циклах с шагом ОБ 10% с адсорбцией от 5% до 95% ОБ, с последующей десорбцией с шагом 10% от 95% до 5%. Критерием уравнивания является 0,0050% мас. за 5 минут с максимальным временем уравнивания 180 минут. Все эксперимента адсорбции и десорбции проводят при комнатной температуре (21-22 °С). Для образцов не используют стадию предварительного высушивания.

Протокол биохимического исследования

[00427] Соединения солюбилизируют и 3-кратно разбавляют в 100% ДМСО. Полученные разбавленные соединения дополнительно разбавляют в аналитическом буфере (50 mM Tris-HCl, pH 8,5, 50 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,01% Brij35, 1 mM DTT, 1% ДМСО) для схемы определения IC₅₀ в 10 дозах при концентрации в 10 раз выше, чем требуемая аналитическая концентрация. Стандартные реакции проводят в общем объеме 50 мкл аналитического буфера с использованием гистона H2A (конечная концентрация 5 мкМ) в качестве субстрата. В указанную смесь добавляют комплекс PRMT5/MEP50, разбавленный для обеспечения конечной аналитической концентрации 5 нМ, и оставляют соединения для предварительной инкубации на 15-20 минут при комнатной температуре. Реакцию инициируют добавлением S-[3H-метил]-аденозил-L-метионина (PerkinElmer) до конечной концентрации 1 мкМ. По истечении 60 минут инкубации при 30 °С реакцию останавливают, добавляя 100 мкл 20% ТСА. Каждую реакционную смесь наносят на фильтровальную

пластину (MultiScreen FB Filter Plate, Millipore) и 5 раз промывают буфером PBS. На фильтровальную пластину добавляют сцинтилляционную жидкость и считывают на сцинтилляционном счетчике. Определяют значения IC_{50} , выравнивая данные по стандартной 4-параметрической кривой с угловым коэффициентом Хилла, используя программное обеспечение GraphPad Prism.

Протокол клеточного анализа

Обработка клеток и вестерн-блоттинг для обнаружения симметричного диметиларгинина (sDMA) и симметричных диметилловых меток гистона H3R8 (H3R8me2s)

[00428] Первоначальный скрининг соединений в клетках A549: Соединения растворяли в ДМСО с получением 10 мМ исходного раствора и дополнительно разбавляли до 0,1 и 1 мМ. Клетки A549 выдерживали в среде PRMI 1640 (Corning Cellgro, кат. №: 10-040-CV) с добавлением 10% об./об. эмбриональной бычьей сыворотки (GE Healthcare, кат. №: SH30910.03). За день до эксперимента высевали $1,25 \times 10^5$ клеток в 6-луночный планшет в 3 мл среды и инкубировали в течение ночи. На следующий день меняли среду и добавляли 3 мкл раствора соединения (разбавление 1:1,000, конечная концентрации 0,1 и 1 мкМ; концентрация ДМСО: 0,1%) и инкубировали в течение 3 дней. Клетки инкубировали с ДМСО и использовали в качестве контроля с носителем. Клетки однократно промывали PBS, трипсинизировали в 150 мкл 0,25% трипсина (Corning, кат. №: 25-053-CI), нейтрализовали 1 мл полной среды, переносили в микроцентрифужные пробирки и собирали. Затем повторно суспендировали клеточный осадок в 15 мкл PBS, лизировали в 4% ДНС и гомогенизировали, пропуская через колонку гомогенизатора (Omega Biotek, кат. №: HCR003). Концентрации общего белка определяли анализом BCA (ThermoFisher Scientific, кат. №: 23225). Лизаты смешивали с 5х буфера Лэммли и кипятили в течение 5 минут. Сорок мкг общего белка выделяли на геле ДНС-ПААГ (Bio-Rad, кат. №: 4568083, 4568043), переносили на мембрану из ПВДФ, блокировали с помощью 5% сухого молока (Bio-Rad, кат. №: 1706404) в TBS с 0,1% об./об. Tween 20 (TBST) в течение 1 часа при комнатной температуре (RT) и инкубировали с первичными антителами (sDMA: Cell signaling, кат. №: 13222, 1:3,000; H3R8me2s: Epigentek, кат. №: A-3706-100, 1:2000; β -актин: Abcam, кат. №: ab8227, 1:10000) в 5% сухого молока в TBST при 4 °C в течение ночи. На следующий день промывали мембраны TBST, 5 x 5 мин, и инкубировали со вторичным антителом, конъюгированным с HRP (GE Healthcare; кат. №: NA934-1ML; 1:5000) в течение 2 часов при комнатной температуре, затем промывали TBST 5 x 5 мин и инкубировали с

субстратами ECL (Bio-Rad, кат. №: 1705061, 1705062). Хемилюминесцентный сигнал улавливали на визуализаторе Fluochem HD2 (Proteinsimple) и анализировали с помощью ImageJ.

[00429] Для определения значений IC_{50} ингибирования фермента с использованием вестерн-блоттинга высевали клетки Granta с плотностью 5×10^5 клеток/мл в 3 мл среды (PRMI +10% об./об. FBS). В клетки добавляли девятиточечные 3-кратные серийные разбавления соединения (3 мкл, разбавление 1:1000, концентрация ДМСО 0,1%; максимальная конечная концентрация 10 или 1 мкМ, в зависимости от эффективности соединений) и инкубировали в течение 3 дней. Клетки инкубировали с ДМСО и использовали в качестве контроля с носителем. Собирали клетки и анализировали вестерн-блоттингом, как описано выше. Полосы SmD3me2s и H3R8me2s количественно измеряли с помощью ImageJ. Сигналы нормализовали по β -актину и контролю с ДМСО. Значения IC_{50} рассчитывали в Graphpad Prism.

Анализ клеточной пролиферации для определения IC_{50} на клетках Granta-519

[00430] Клетки Granta-519 выдерживали в среде PRMI 1640 (Corning Cellgro, кат. №: 10-040-CV) с добавлением 10% об./об. эмбриональной бычьей сыворотки (GE Healthcare, кат. №: SH30910.03).

Соединение формулы I растворяли в ДМСО с получением 10 мМ исходных растворов и хранили при -20°C . Получали девятиточечные 3-кратные серийные разбавления в ДМСО с максимальной концентрацией 1 мМ (рабочие маточные растворы).

[00431] В день эксперимента рабочие маточные растворы дополнительно разбавляли 1:50 свежей средой в 96-луночном планшете и добавляли 10 мкл разбавленных лекарственных соединений в новый 96-луночный планшет для анализа пролиферации. Клетки, растущие на экспоненциальной фазе, центрифугировали при 1500 об./мин. в течение 4 минут и повторно суспендировали в свежей среде до достижения плотности $0,5 \times 10^6$ клеток/мл. Добавляли 200 мкл клеток в 96-луночный планшет, содержащий разбавленные лекарственные соединения, и инкубировали в течение 3 дней. В качестве контроля с носителем использовали ДМСО.

[00432] На 3 день в новый 96-луночный планшет добавляли 10 мкл раствора из набора Cell Counting Kit-8 (ССК-8, Jojindo, СК04-13). Инкубировали клетки с лекарственными соединениями в течение 3 дней и повторно суспендировали, перемешивая в пипетке, и переносили 100 мкл клеток в 96-луночный планшет, содержащий реагент ССК-8, для измерения жизнеспособных клеток. Планшеты инкубировали в инкубаторе с CO_2 в течение 2 часов и измеряли значения ОП450 на микропланшет-ридере (микропланшет-ридер iMark, Bio-Rad).

[00433] Для повторного нанесения на планшет рабочие маточные растворы соединений разбавляли 1:50 свежей средой и добавляли 10 мкл разбавленных лекарственных соединений в новый 96-луночный планшет. Клетки из планшета, полученного на 3 день (50 мкл), добавляли в 96-луночный планшет, содержащий свежее лекарственное соединение, и добавляли еще 150 мкл свежей среды до достижения объема 200 мкл. Планшет возвращали в инкубатор с CO₂ и инкубировали еще 3 дня. Измерение жизнеспособных клеток и повторное нанесение на планшет повторяли на 6 день, и окончательное измерение жизнеспособных клеток проводили на 10 день.

[00434] Рассчитывали процент жизнеспособных клеток, по сравнению с контрольным образцом с носителем ДМСО, и наносили на график (зависимость нормализованного ответа от [ингибитора] – переменный угловой коэффициент), построенный в Graphpad Prism, для определения значений IC₅₀ пролиферации на 10 день.

Таблица А. Биохимическая и клеточная активность (в клеточной линии Granta-519)

№ примера	IC ₅₀ PRMT5, мкМ	IC ₅₀ _N PRMT5	IC ₅₀ sDMA, мкМ	IC ₅₀ _N sDMA	IC ₅₀ пролиферации, мкМ	IC ₅₀ _N пролиферации
Формула I	0,0015	3	0,031	3	0,075	3

Растворимость соединения формулы IЕ в FaSSIF

[00435] Сначала соединения диспергировали в свежеполученном буфере FaSSIF (http://biorelevant.com/site_media/upload/documents/How_to_make_FaSSIF_FeSSIF_and_FaSSGF.pdf) в 1 мг/мл, соответственно, и получали стандартные образцы посредством получения 1 мг/мл экспериментальных соединений в ДМСО. Затем соединения подвергали достаточному смешиванию на вортексе в течение 30 секунд и перемешивали при 25 °С при 300 об./мин. в термосмесителе в течение 4 часов. После инкубации центрифугировали полученные образцы при 10000 об./мин. в течение 10 минут для удаления нерастворенного твердого вещества и анализировали полученные надосадочные растворы с помощью ВЭЖХ. Фактические концентрации соединений определяли посредством измерения площади пика, а растворимость (S) соединений рассчитывали по следующему уравнению:

$$S = C_{\text{обр}} = C_{\text{ст}} * (A_{\text{обр}} / A_{\text{ст}}) * (V_{\text{ст}} / V_{\text{обр}})$$

Где С представляет собой концентрацию образца в мкг/мл, А представляет собой площадь пика, и V представляет собой объем введения пробы.

В качестве положительных контрольных образцов в данном эксперименте использовали варфарин (10-25 мкг/мл), атоваквон (<2 мкг/мл) и нимесулид (100-200 мкг/мл).

[00436] Измеренная растворимость соединения формулы IЕ в FaSSiF составила 206 мкг/мл.

Фармакокинетические свойства соединения формулы I in vivo.

[00437] В неперекрестном исследовании ФК крысам (SD, самцы, не натошак) вводили дозу 1 мг/кг (DMA: 20% HPBCD=5:95, раствор) посредством внутривенного (i.v.) введения (N=3) и 1 мг/кг (0,5% Na-КМЦ + 0,5% Tween 80, раствор) через желудочный зонд (p.o.) (N=3). Среднее $T_{1/2}$ составило 4,1 часа, Vss 3,1 л/кг, клиренс из крови 8,8 мг/мин/кг в группе i.v.; средняя AUC, нормализованная по дозе, составила 3246 нг*ч*кг/мл/мг и пероральная биодоступность >100% в группе p.o.

Фармакодинамический эффект in vivo и ингибирование роста опухоли под действием соединения формулы I в мышинной модели ксенотрансплантата Granta-519

[00438] Клетки Granta-519 выдерживали в среде DMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки и 2 mM L-глутамина при 37 °C в атмосфере 5% CO₂ в воздухе. Клетки в экспоненциальной фазе роста собирали и вводили 1×10^7 клеток в 0,1 мл PBS с Matrigel (1:1) посредством подкожной инъекции в нижнюю область правого бока каждой мыши для развития опухоли. Лечение начинали по достижении среднего размера опухоли приблизительно 300-400 мм³. Мышей разделяли на группы с помощью программного обеспечения StudyDirector™ (Studylog Systems, Inc., штат Калифорния, США), и выбирали одну оптимальную схему рандомизации (разработанной методом парного распределения или чередующегося распределения), обеспечивающую минимальное отклонение объема опухоли между группами, для распределения по группам. Соединение формулы I или носитель (0,5% Na-КМЦ + 0,5% Tween 80, суспензия) вводили перорально (QD для формулы I, QD для носителя) в дозе 30 мг/кг и 50 мг/кг в течение 19 и 16 дней, соответственно. Массу тела и размер опухоли измеряли каждые 3-4 дня после рандомизации. Животных усыпляли через 12 часов после введения последней дозы и собирали образцы крови и опухоли для анализа.

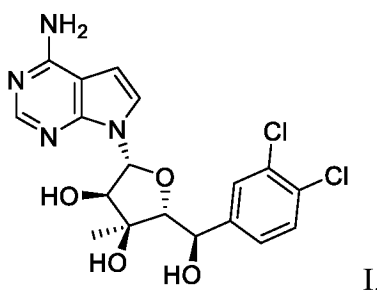
[00439] Для измерения уровней sDMA в образцах опухоли взвешивали опухоль каждой мыши и гомогенизировали в буфере RIPA с добавлением ингибитора протеазы (cOmplete™, коктейль ингибитора протеазы без ЭДТК, Roche). Лизат центрифугировали при 14000 об./мин. в течение 30 минут при 4 °C для удаления дебриса. Концентрации общего белка в

лизате определяли анализом BCA (ThermoFisher Scientific, кат. №: 23225). Равные количества общего белка из каждой опухоли выделяли на геле ДНС-ПААГ, и определяли уровни sDMA с помощью вестерн-блоттинга, как описано ранее.

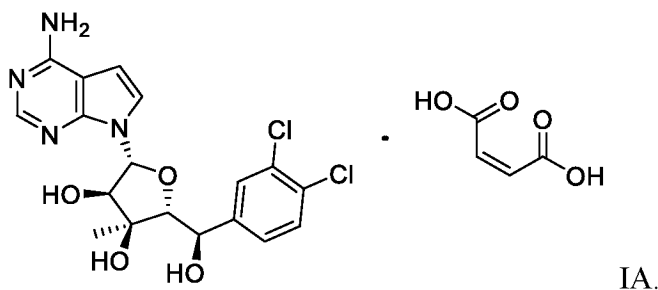
[00440] В соответствии с описанным протоколом, соединение формулы I демонстрировало среднее ингибирование роста опухоли 46% (N=5) при 30 мг/кг с потерей массы тела 1%; среднее ингибирование роста опухоли 79% при 50 мг/кг с потерей массы тела 8%. Также продемонстрировано >90% ингибирование sDMA при 30 мг/кг и отсутствие обнаруживаемого sDMA при 50 мг/кг.

[00441] Настоящее описание относится также к следующим аспектам:

Аспект 1. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I



Аспект 2. Фармацевтически приемлемая соль по аспекту 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой малеатную соль, имеющую формулу IA



Аспект 3. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по аспекту 2.

Аспект 4. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 1.

Аспект 5. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 2.

Аспект 6. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 16,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 7. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 6,7, 11,0 и 16,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 8. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 6,7, 16,3, 20,4 и 30,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 9. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 6,7, 11,0, 14,9, 16,3, 16,8, 20,4, 25,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 10. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более 6,7, 11,0, 14,9, 16,3, 16,8, 20,4, 25,4, 25,8, 27,9, 29,1 и 30,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 11. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 4 или 6-10, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 3, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

Аспект 12. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 4 или 6-11, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 207 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

Аспект 13. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 14,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 14. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 13,0, 14,6 и 16,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 15. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 8,3, 13,0, 14,6, 16,3,

26,3 и 27,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 16. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 8,3, 13,0, 14,6, 15,3, 16,3, 16,7, 27,0 и 27,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 17. Кристаллическая форма по аспекту 3, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более 3,1, 8,3, 13,0, 14,6, 15,3, 16,3, 16,7, 18,4, 26,3, 26,5, 27,0 и 27,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

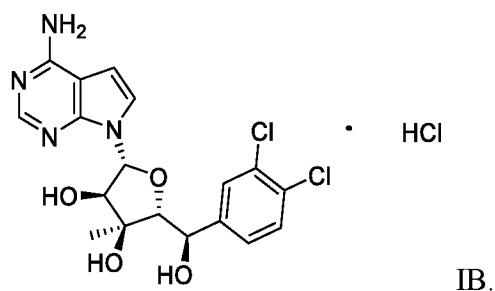
Аспект 18. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 5 или 13-17, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 5, при нагревании со скоростью 10 °К/мин.

Аспект 19. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 5 или 13-18, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 185 °С при нагревании со скоростью 10 °К/мин.

Аспект 20. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 4 или 6-12, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 4, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.

Аспект 21. Кристаллическая форма по любому из аспектов 3, 5 или 13-19, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 5, при нагревании со скоростью 10 °К/мин.

Аспект 22. Фармацевтически приемлемая соль по аспекту 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой гидрохлоридную соль, имеющую формулу
IV



Аспект 23. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по аспекту 22.

Аспект 24. Кристаллическая форма по аспекту 23, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 6.

Аспект 25. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 24, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при $5,4$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 26. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 24, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,4$, $10,9$ и $16,4$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 27. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 24, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,4$, $10,9$, $21,2$ и $24,2$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 28. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 24, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,4$, $10,9$, $16,4$, $21,2$ и $24,2$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

Аспект 29. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 24, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из $5,4$, $10,9$, $16,4$, $21,2$, $24,2$ и $27,5$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

- Аспект 30. Кристаллическая форма по аспекту 23, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 7.
- Аспект 31. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 30, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при $5,0$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем ($\text{Cu K}\alpha$).
- Аспект 32. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 30, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,0$, $15,2$ и $24,3$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем ($\text{Cu K}\alpha$).
- Аспект 33. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 30, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,0$, $15,2$, $24,3$ и $30,8$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем ($\text{Cu K}\alpha$).
- Аспект 34. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 30, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,0$, $10,1$, $13,7$, $15,2$, $17,1$, $24,3$ и $30,8$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем ($\text{Cu K}\alpha$).
- Аспект 35. Кристаллическая форма по аспекту 23, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 8.
- Аспект 36. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 35, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при $11,4$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем ($\text{Cu K}\alpha$).
- Аспект 37. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 35, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $11,4$, $11,6$, $15,1$ и $16,7$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем ($\text{Cu K}\alpha$).

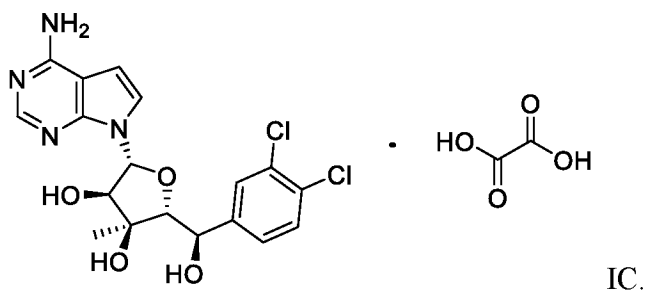
- Аспект 38. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 35, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 4,9, 11,4, 11,6, 15,1 и 16,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
- Аспект 39. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 35, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 4,9, 11,4, 11,6, 15,1, 16,7, 21,0 и 22,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
- Аспект 40. Кристаллическая форма по любому из аспекта 23 или аспекта 35, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 4,9, 7,1, 11,4, 11,6, 12,4, 13,6, 14,3, 15,1, 16,5, 16,7, 16,9, 17,0, 20,3, 21,0, 22,4, 23,0, 23,5 и 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
- Аспект 41. Кристаллическая форма по любому из аспектов 23-29, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 9, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
- Аспект 42. Кристаллическая форма по любому из аспектов 23 или 35-40, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 11, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
- Аспект 43. Кристаллическая форма по любому из аспектов 23-29 или 41, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 268 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
- Аспект 44. Кристаллическая форма по любому из аспектов 23-29, 41 или 43, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 191 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
- Аспект 45. Кристаллическая форма по любому из аспектов 23, 35-40 или 42, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии

(ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 196 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

Аспект 46. Кристаллическая форма по любому из аспектов 23-29, 41 или 43, или 44, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 10, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.

Аспект 47. Кристаллическая форма по любому из аспектов 23, 35-40 или 42, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 11, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

Аспект 48. Фармацевтически приемлемая соль по аспекту 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой оксалатную соль, имеющую формулу IC



Аспект 49. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по аспекту 48.

Аспект 50. Кристаллическая форма по аспекту 49, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 12.

Аспект 51. Кристаллическая форма по любому из аспекта 49 или аспекта 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 10,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

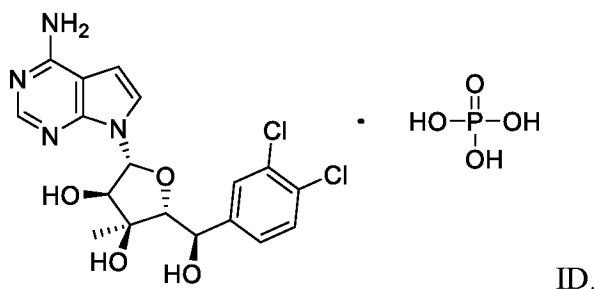
Аспект 52. Кристаллическая форма по любому из аспекта 49 или аспекта 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 10,5, 14,7 и 16,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 53. Кристаллическая форма по любому из аспекта 49 или аспекта 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 10,5, 14,7, 16,2 и 28,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 54. Кристаллическая форма по любому из аспекта 49 или аспекта 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 10,5, 14,7, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 55. Кристаллическая форма по любому из аспекта 49 или аспекта 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 10,5, 11,6, 13,1, 14,2, 14,7, 14,9, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 56. Фармацевтически приемлемая соль по аспекту 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой фосфатную соль, имеющую формулу ID



Аспект 57. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по аспекту 56.

Аспект 58. Кристаллическая форма по аспекту 57, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 13.

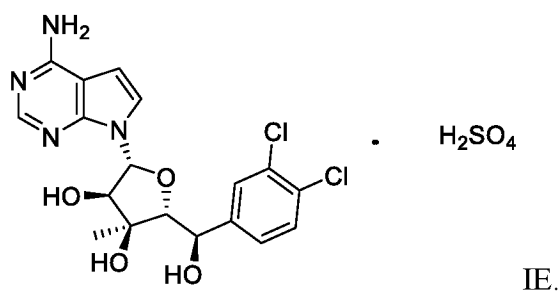
Аспект 59. Кристаллическая форма по любому из аспекта 57 или аспекта 58, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 3,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 60. Кристаллическая форма по любому из аспекта 57 или аспекта 58, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 3,6 и 10,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 61. Кристаллическая форма по любому из аспекта 57 или аспекта 58, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 3,6, 10,7 и 15,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 62. Кристаллическая форма по любому из аспекта 57 или аспекта 58, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более 3,6, 10,7, 15,6, 17,9 и 18,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

Аспект 63. Фармацевтически приемлемая соль по аспекту 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой бисульфатную соль, имеющую формулу IE



Аспект 64. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по аспекту 63.

Аспект 65. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль по любому из аспектов 1-64 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Аспект 66. Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансферазы 5 (PRMT5), включающий: приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из аспектов 1-64.

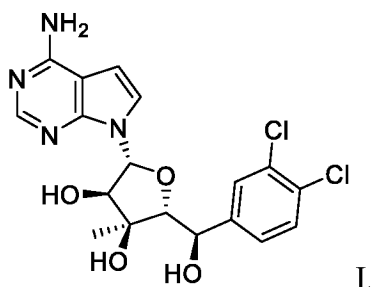
Аспект 67. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения по любому из аспектов 1-64.

Аспект 68. Способ по аспекту 67, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные нарушения, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как b-талассемия и серповидно-клеточная болезнь (SCD).

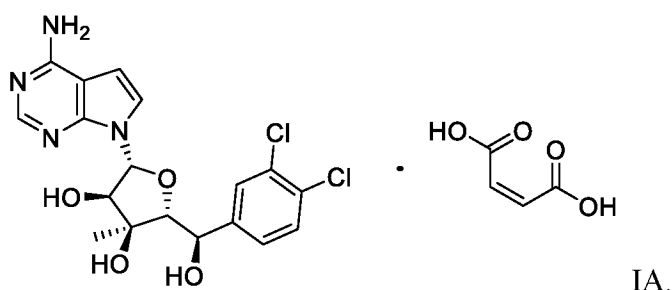
Аспект 69. Способ по аспекту 67 или аспекту 68, отличающийся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более другими агентами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

1. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы I



2. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой малеатную соль, имеющую формулу IA

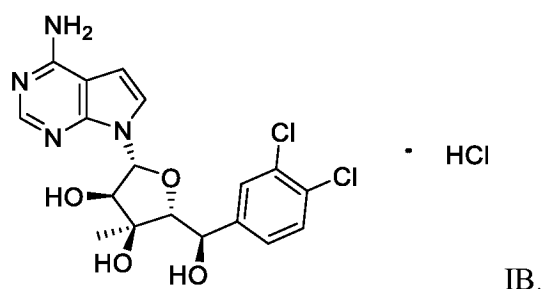


3. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 2.
4. Кристаллическая форма по п. 3, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 1.
5. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 4, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 16,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
6. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 4, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 6,7, 11,0 и 16,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
7. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 4, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 6,7, 16,3, 20,4 и 30,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
8. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 4, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 6,7, 11,0, 14,9, 16,3, 16,8, 20,4, 25,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

9. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 4, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 6,7, 11,0, 14,9, 16,3, 16,8, 20,4, 25,4, 25,8, 27,9, 29,1 и 30,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
10. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-9, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 3, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
11. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-10, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 207 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
12. Кристаллическая форма по любому из пп. 3-11, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 4, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.
13. Кристаллическая форма по п. 3, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 2.
14. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 13, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 14,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
15. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 13, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 13,0, 14,6 и 16,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
16. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 13, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 8,3, 13,0, 14,6, 16,3, 26,3 и 27,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
17. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 13, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 8,3, 13,0, 14,6, 15,3, 16,3, 16,7, 27,0 и 27,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
18. Кристаллическая форма по п. 3 или п. 13, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 3,1,

8,3, 13,0, 14,6, 15,3, 16,3, 16,7, 18,4, 26,3, 26,5, 27,0 и 27,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

19. Кристаллическая форма по любому из пп. 3 или 13-18, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 5, при нагревании со скоростью 10 °К/мин.
20. Кристаллическая форма по любому из пп. 3 или 13-19, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 185 °С при нагревании со скоростью 10 °К/мин.
21. Кристаллическая форма по любому из пп. 3 или 13-20, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 5, при нагревании со скоростью 10 °К/мин.
22. Кристаллическая форма по п. 3, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 14.
23. Кристаллическая форма по п. 3, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 15, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
24. Кристаллическая форма по п. 3, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 16, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.
25. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой гидрохлоридную соль, имеющую формулу IV



26. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 25.
27. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 6.

28. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 27, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при $5,4$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
29. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 27, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,4$, $10,9$ и $16,4$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
30. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 27, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,4$, $10,9$, $21,2$ и $24,2$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
31. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 27, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при $5,4$, $10,9$, $16,4$, $21,2$ и $24,2$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
32. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 27, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из $5,4$, $10,9$, $16,4$, $21,2$, $24,2$ и $27,5$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
33. Кристаллическая форма по любому из пп. 26-32, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 9, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
34. Кристаллическая форма по любому из пп. 26-33, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 268 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
35. Кристаллическая форма по любому из пп. 26-34, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 10, при нагревании со скоростью 20 °C/мин.
36. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 7.
37. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 36, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при $5,0$ градуса $\pm 0,2$ градуса 2 -тета, по шкале 2 -тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

38. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 36, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 5,0, 15,2 и 24,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
39. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 36, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 5,0, 15,2, 24,3 и 30,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
40. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 36, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 5,0, 10,1, 13,7, 15,2, 17,1, 24,3 и 30,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
41. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 8.
42. Кристаллическая форма по п. одному из 26 или п. 41, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 11,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
43. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 41, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 11,4, 11,6, 15,1 и 16,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
44. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 41, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 4,9, 11,4, 11,6, 15,1 и 16,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
45. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 41, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 4,9, 11,4, 11,6, 15,1, 16,7, 21,0 и 22,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
46. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 41, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 4,9, 7,1, 11,4, 11,6, 12,4, 13,6, 14,3, 15,1, 16,5, 16,7, 16,9, 17,0, 20,3, 21,0, 22,4, 23,0, 23,5 и 23,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
47. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 41-46, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 11, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.

48. Кристаллическая форма по любому из пп. 26, 41-47, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 196 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
49. Кристаллическая форма по любому из пп. 26, 41-48, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 11, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
50. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 17.
51. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 5,3 и 15,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
52. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,5 и 31,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
53. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,5 и 24,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
54. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 5,3, 15,5, 17,3, 24,5 и 31,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
55. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 50, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 5,3, 15,5, 17,3, 21,5, 24,5, 28,0 и 31,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
56. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 50-55, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 18, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
57. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 50-56, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 188 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

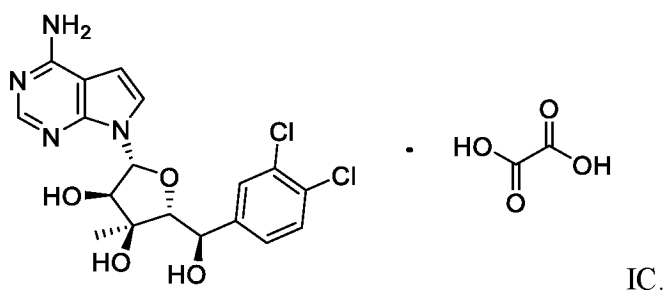
58. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 50-57, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 267 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
59. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 50-58, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 19, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.
60. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 20.
61. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 60, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 13,2 и 17,5 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
62. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 60, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 13,2, 17,5, 26,3 и 28,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
63. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 60, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 13,2, 17,5, 18,8, 19,5 и 20,2 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
64. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 60, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 13,2, 17,5, 24,9, 26,3 и 28,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
65. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 60, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 13,2, 17,5, 18,8, 19,5, 20,2, 24,9, 26,3 и 28,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
66. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 60-65, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 21, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
67. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 60-66, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 271 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.

68. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 60-67, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 22, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.
69. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 26.
70. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 69, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 16,1 и 25,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
71. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 69, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 14,3, 16,1, 17,4 и 21,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
72. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 69, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 14,3, 16,1, 17,4, 21,9 и 25,0 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
73. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 69, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 14,3, 16,1, 17,4, 21,9, 25,0 и 26,9 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
74. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 69, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 14,3, 16,1, 17,4, 21,9, 25,0, 26,9 и 32,3 градуса $\pm$ 0,2 градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
75. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 69-74, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 27, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
76. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 69-75, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 270 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
77. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 69-76, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 28, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.

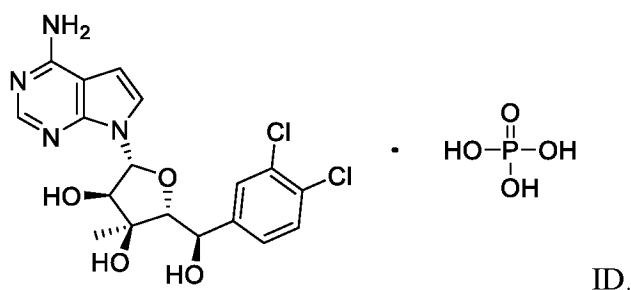
78. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 32.
79. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 78, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,7, 24,6 и 31,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
80. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 78, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,7, 17,3, 24,6 и 31,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
81. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 78, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,7, 17,3, 21,7, 24,6 и 31,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
82. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 78, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,7, 17,3, 21,7, 24,6, 26,1, 28,2 и 31,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
83. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 78, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 5,4, 15,7, 17,3, 21,7, 24,6, 26,1, 28,2 и 31,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
84. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 78-83, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 33, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
85. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 78-84, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 208 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
86. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 78-85, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 34, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.
87. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 38.

88. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 87, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,9, 21,5 и 24,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
89. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 87, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,5, 15,9, 16,7, 17,5 и 21,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
90. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 87, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0 и 24,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
91. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 87, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 13,1, 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0, 24,5 и 28,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
92. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 87, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 13,1, 15,5, 15,9, 16,7, 17,5, 21,5, 23,0, 24,5, 28,3 и 29,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
93. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 87-92, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 39, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
94. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 87-92, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 221 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
95. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 87-94, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 40, при нагревании со скоростью 20 °C/мин.
96. Кристаллическая форма по п. 26, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 42.
97. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 96, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,6 и 24,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).

98. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 96, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,6, 17,4 и 21,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
99. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 96, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,6, 17,4, 21,6 и 24,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
100. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 96, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 14,1, 15,6, 17,4, 21,6 и 24,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
101. Кристаллическая форма по одному из п. 26 или п. 96, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 5,3, 14,1, 15,6, 17,4, 21,6 и 24,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
102. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 96-101, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 43, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
103. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 96-102, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 188 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
104. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 96-103, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 271 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
105. Кристаллическая форма по любому из пп. 26 или 96-104, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 44, при нагревании со скоростью 20 °C/мин.
106. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой оксалатную соль, имеющую формулу IC



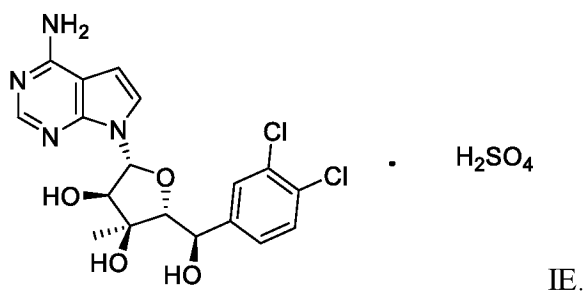
107. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 106.
108. Кристаллическая форма по п. 107, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 12.
109. Кристаллическая форма по одному из п. 107 или п. 108, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 10,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
110. Кристаллическая форма по одному из п. 107 или п. 108, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 10,5, 14,7 и 16,2 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
111. Кристаллическая форма по одному из п. 107 или п. 108, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 10,5, 14,7, 16,2 и 28,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
112. Кристаллическая форма по одному из п. 107 или п. 108, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 10,5, 14,7, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
113. Кристаллическая форма по одному из п. 107 или п. 108, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 10,5, 11,6, 13,1, 14,2, 14,7, 14,9, 16,2, 17,6, 17,7, 19,6, 28,7 и 28,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с лямбда = 1,54 ангстрем (Cu K α).
114. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой фосфатную соль, имеющую формулу ID



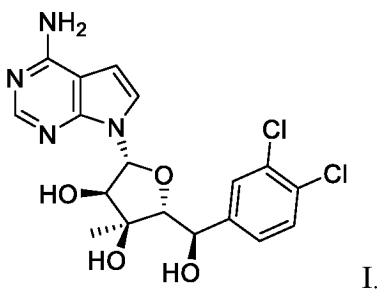
115. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 114.
116. Кристаллическая форма по п. 115, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 13.

117. Кристаллическая форма по одному из п. 115 или п. 116, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пик при 3,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
118. Кристаллическая форма по одному из п. 115 или п. 116, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 3,6 и 10,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
119. Кристаллическая форма по п. 115 или п. 116, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 3,6, 10,7 и 15,6 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
120. Кристаллическая форма по одному из п. 115 или п. 116, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 3,6, 10,7, 15,6, 17,9 и 18,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
121. Кристаллическая форма по п. 115, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 45.
122. Кристаллическая форма по п. 115 или п. 121, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 18,1, 20,0, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
123. Кристаллическая форма по одному из п. 115 или п. 121, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 17,1, 18,1, 20,0, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
124. Кристаллическая форма по одному из п. 115 или п. 121, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
125. Кристаллическая форма по одному из п. 115 или п. 121, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 10,6, 17,1, 18,1, 20,0, 21,5, 22,4, 26,2 и 28,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

126. Кристаллическая форма по любому из пп. 115 или 121-125, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 46, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
127. Кристаллическая форма по любому из пп. 115 или 121-126, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 161 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
128. Кристаллическая форма по любому из пп. 115 или 121-127, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 221 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
129. Кристаллическая форма по любому из пп. 115 или 121-128, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 47, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.
130. Фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающаяся тем, что указанная соль представляет собой бисульфатную соль, имеющую формулу IЕ



131. Кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли по п. 131.
132. Кристаллическая форма соединения формулы I:



133. Кристаллическая форма по п. 132, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 48.

134. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 133, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 17,3 и 18,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
135. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 133, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 17,3, 18,1, 25,2 и 27,1 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
136. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 133, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 17,3, 18,1, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
137. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 133, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
138. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 133, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 15,0, 17,3, 18,1, 20,4, 24,2, 25,2, 27,1, 28,3, 28,8 и 30,0 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
139. Кристаллическая форма по любому из пп. 132-138, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 49, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
140. Кристаллическая форма по любому из пп. 132-139, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 140 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
141. Кристаллическая форма по любому из пп. 132-140, характеризующаяся по существу таким профилем термогравиметрического анализа, как представлен на фиг. 50, при нагревании со скоростью 20 °С/мин.
142. Кристаллическая форма по п. 132, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 54.

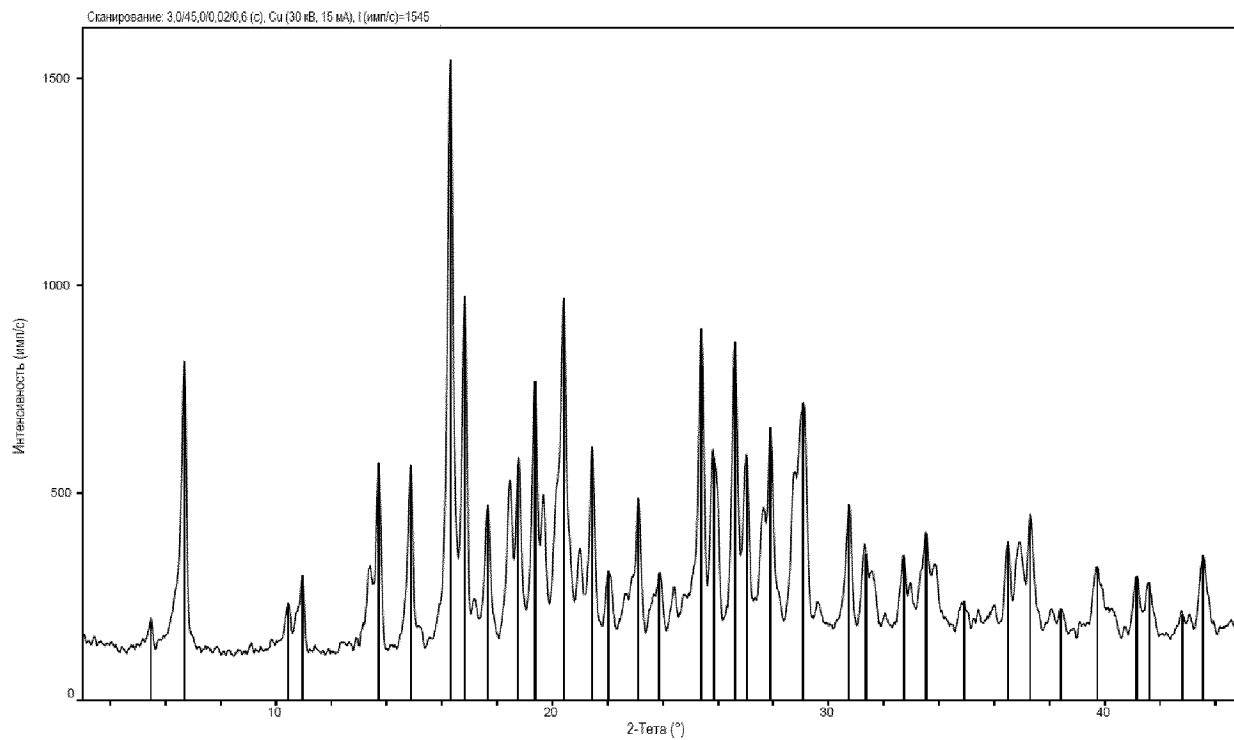
143. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 142, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 23,5 и 24,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
144. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 142, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 18,9, 23,5, 24,3 и 24,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
145. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 142, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3 и 24,9 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
146. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 142, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9 и 25,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
147. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 142, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 15,1, 17,4, 18,9, 23,5, 24,3, 24,9, 25,5 и 30,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
148. Кристаллическая форма по любому из пп. 132 или 142-147, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 55, при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
149. Кристаллическая форма по любому из пп. 132 или 142-148, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 137 °C при нагревании со скоростью 10 °C/мин.
150. Кристаллическая форма по п. 132, характеризующаяся по существу таким профилем рентгеновской порошковой дифракции, как представлен на фиг. 56.
151. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 150, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 16,6 и 17,4 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).

152. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 150, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 17,4, 20,4 и 25,8 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
153. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 150, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 17,4, 20,4, 24,9, 25,8 и 26,3 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
154. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 150, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3 и 27,7 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
155. Кристаллическая форма по любому из п. 132 или п. 150, характеризующаяся профилем рентгеновской порошковой дифракции, содержащим пики при трех или более из 9,2, 16,6, 17,4, 20,4, 24,9, 25,8, 26,3, 27,7 и 41,5 градуса $\pm 0,2$ градуса 2-тета, по шкале 2-тета с $\lambda = 1,54$ ангстрем (Cu K α).
156. Кристаллическая форма по любому из пп. 132 или 150-155, характеризующаяся по существу такой термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), как представлена на фиг. 57, при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
157. Кристаллическая форма по любому из пп. 132 или 150-156, характеризующаяся термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащей эндотермический пик при примерно 125 °С при нагревании со скоростью 10 °С/мин.
158. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-157 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
159. Способ ингибирования фермента протеин-аргинин-метилтрансферазы 5 (PRMT5), включающий: приведение фермента PRMT5 в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-157.
160. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с aberrантной активностью PRMT5, у субъекта, включающий введение указанному субъекту соединения по любому из пп. 1-157.
161. Способ по п. 160, отличающийся тем, что указанное заболевание или нарушение, связанное с aberrантной активностью PRMT5, представляет собой аденокистозную карциному (АСС), рак молочной железы, рак легких, рак поджелудочной железы,

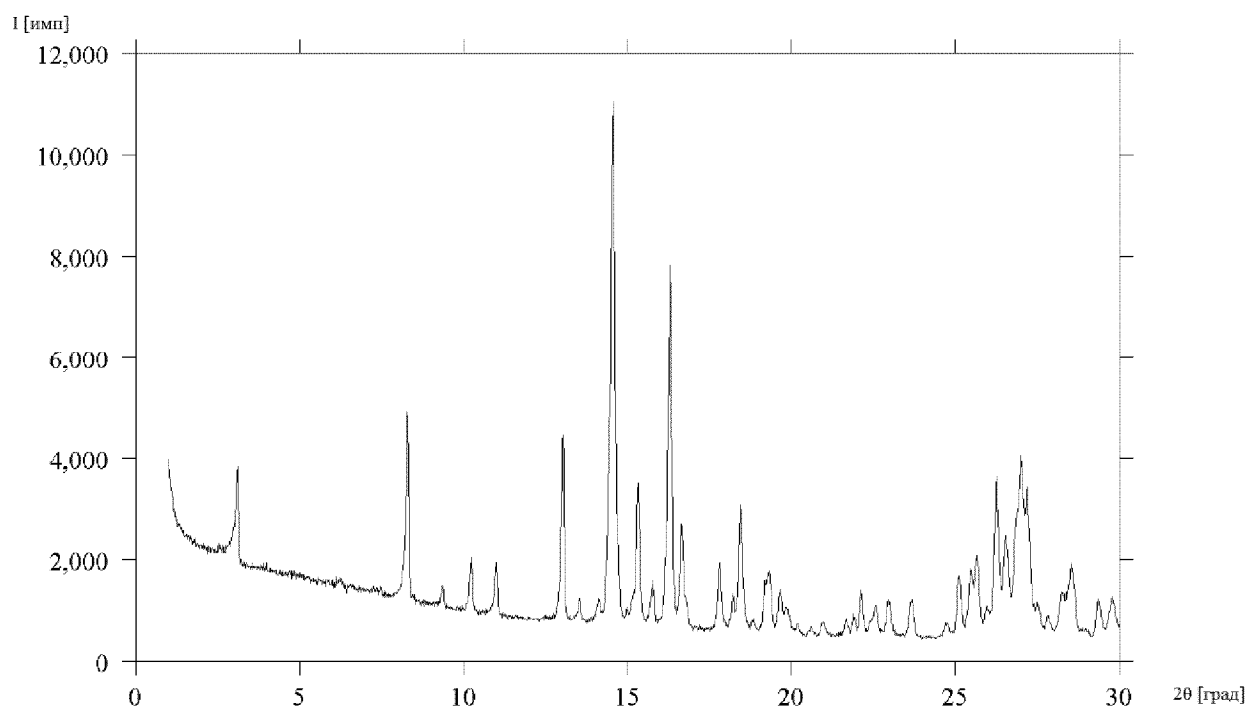
рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак яичника, рак матки, рак шейки матки, лейкоз, такой как острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазию, миелопролиферативные нарушения, острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), множественную миелому (MM), миелодиспластический синдром (MDS), эпидермоидный рак или гемоглобинопатии, такие как β -талассемия и серповидно-клеточная болезнь (SCD).

162. Способ по п. 160 или п. 161, отличающийся тем, что указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с одним или более другими агентами.

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)



Фиг. 1



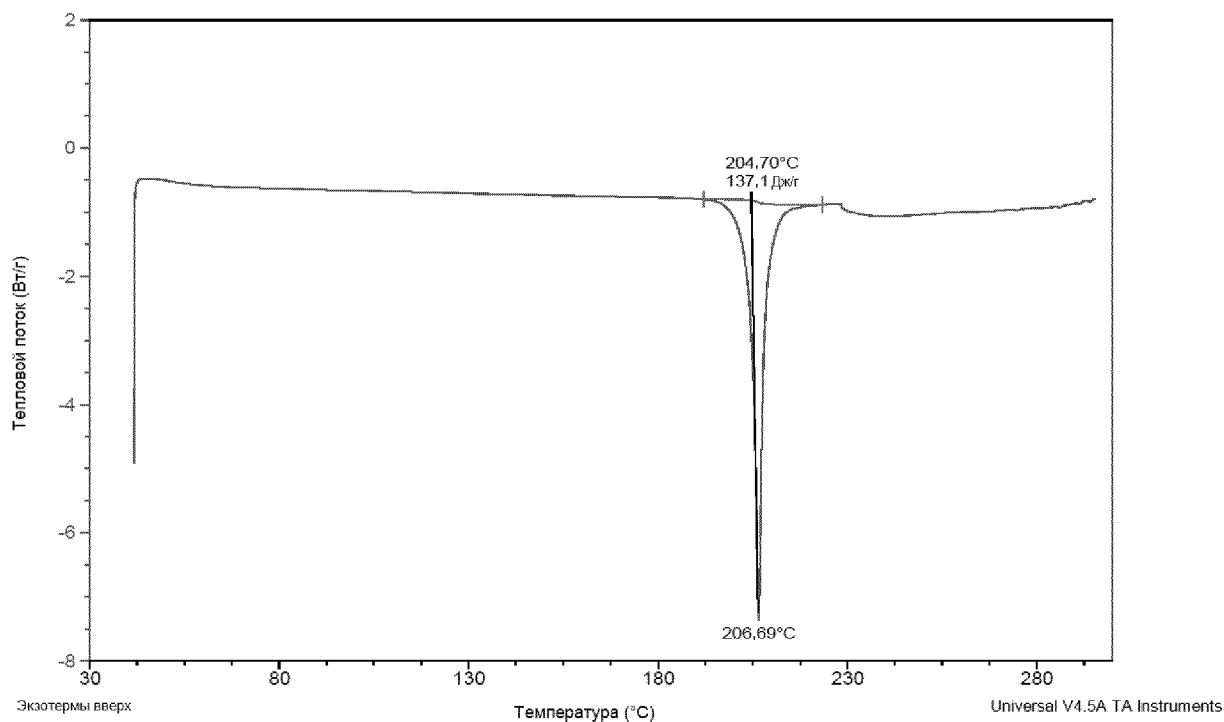
Фиг. 2

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 1,0200 мг

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.4 Build 116



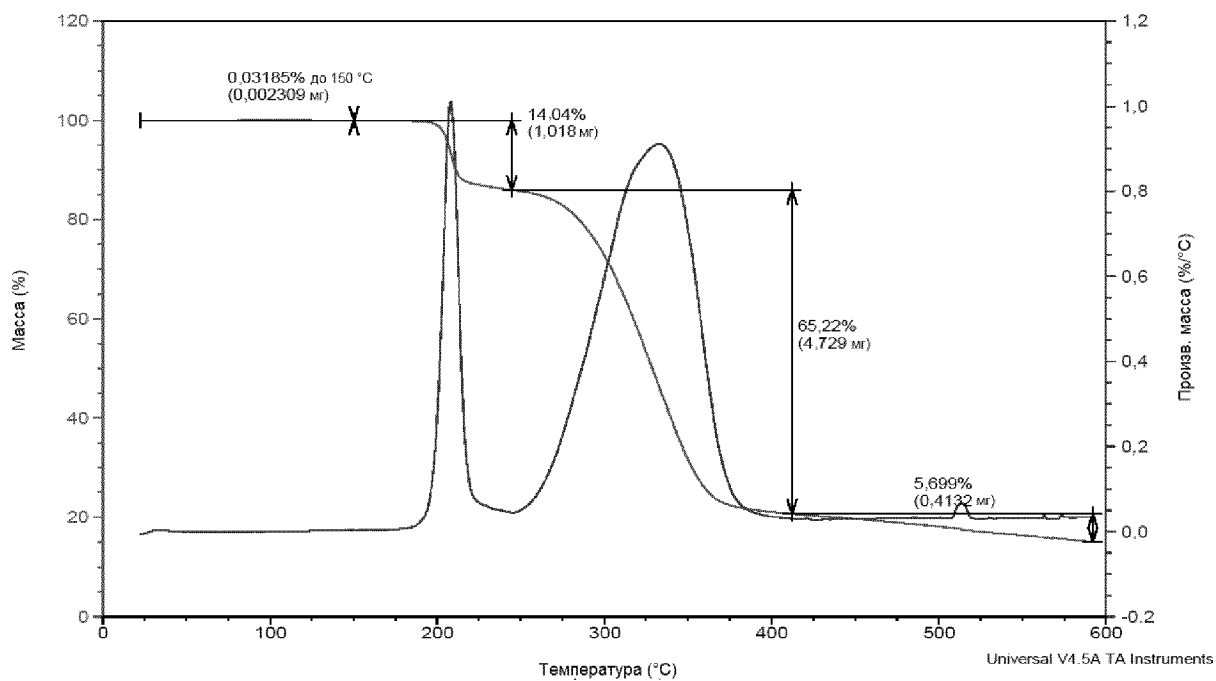
Фиг. 3

Размер: 7,2500 мг

ТГА

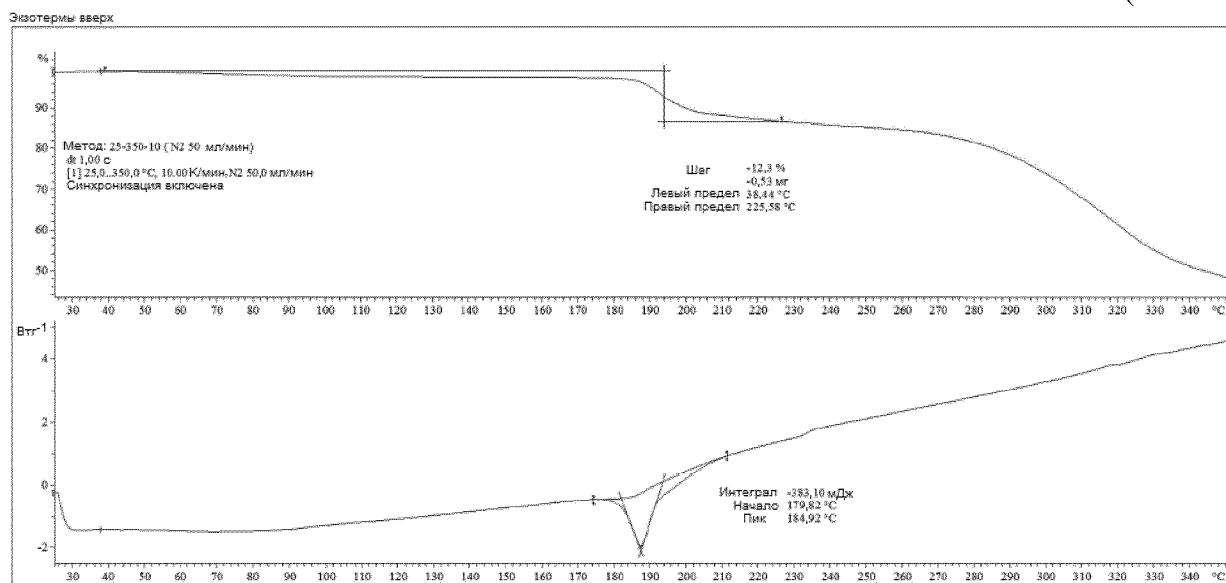
Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39

Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

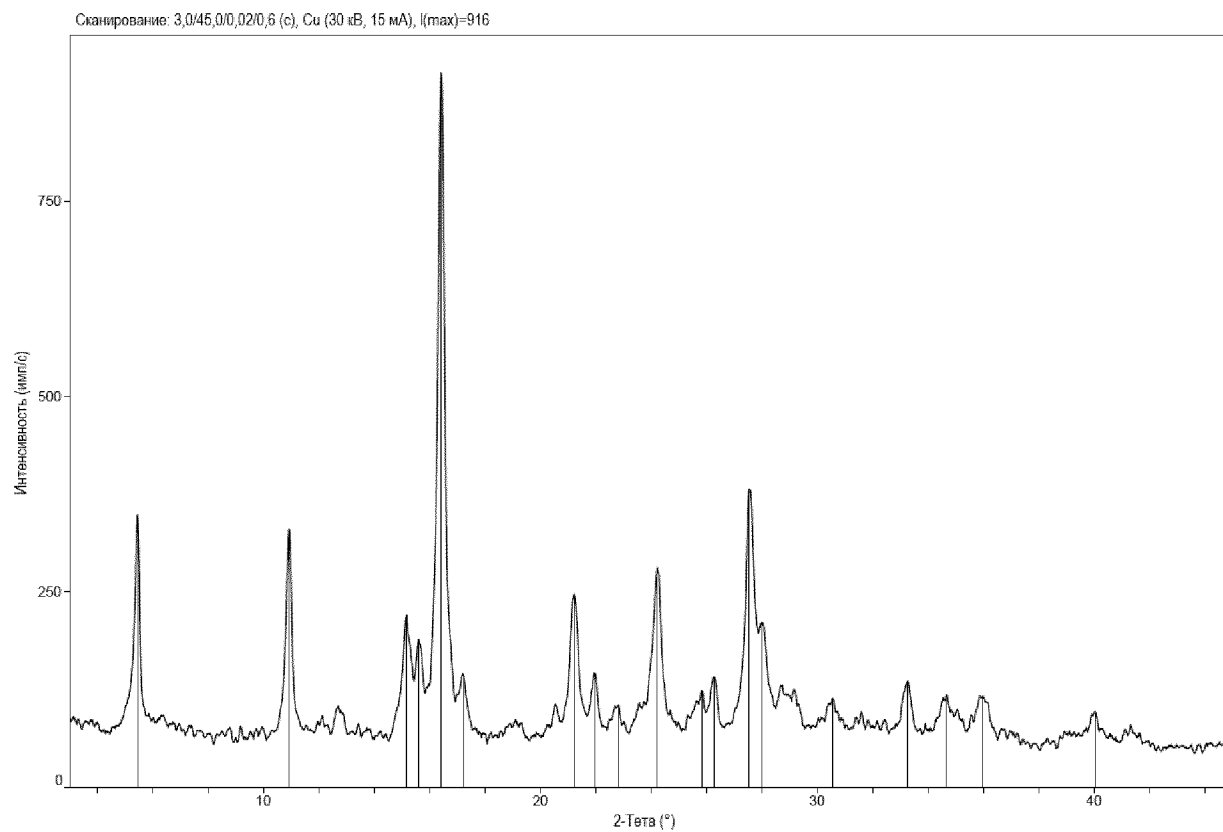


Фиг. 4

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

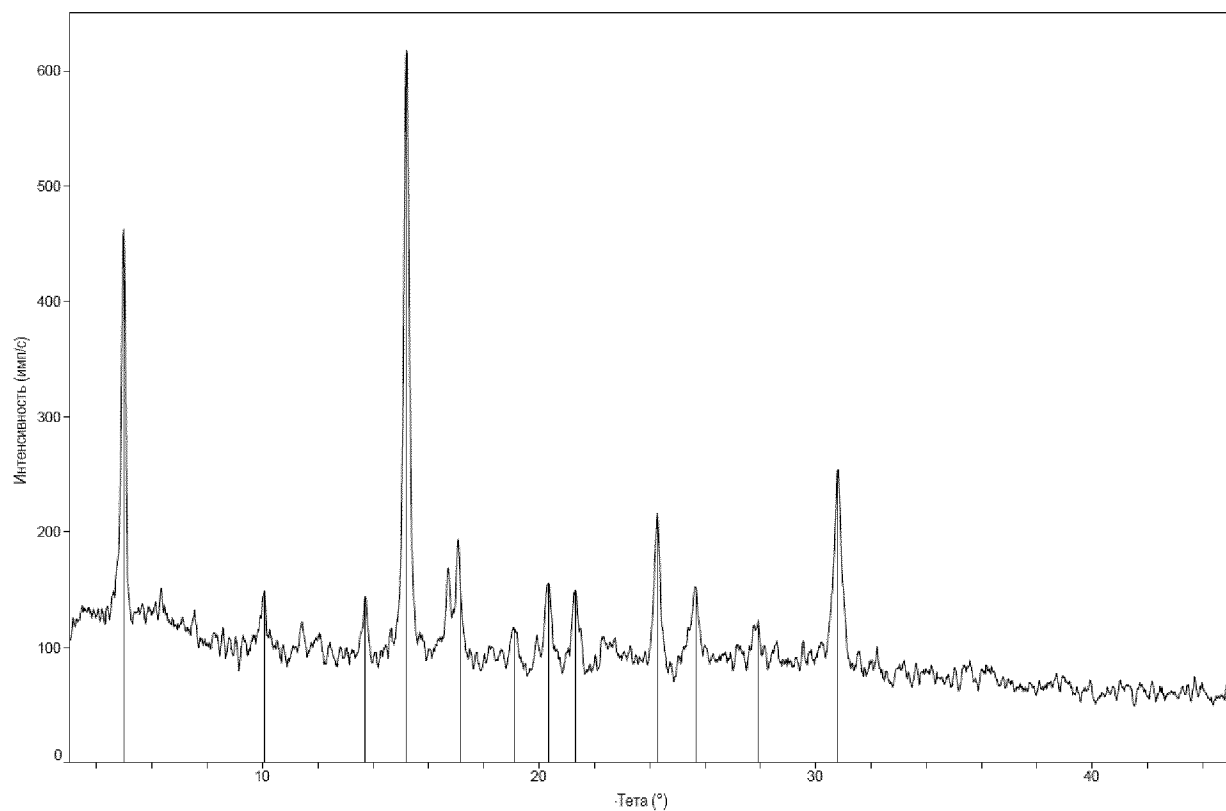


Фиг. 5

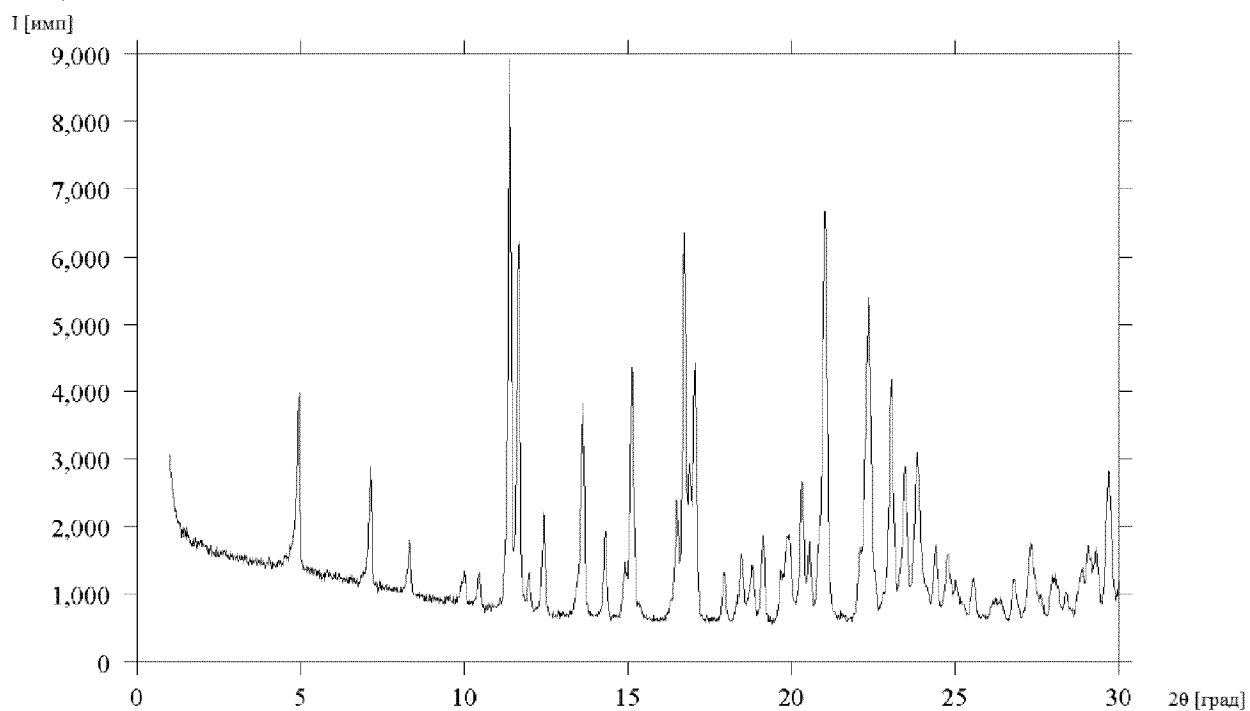


Фиг. 6

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)



Фиг. 7

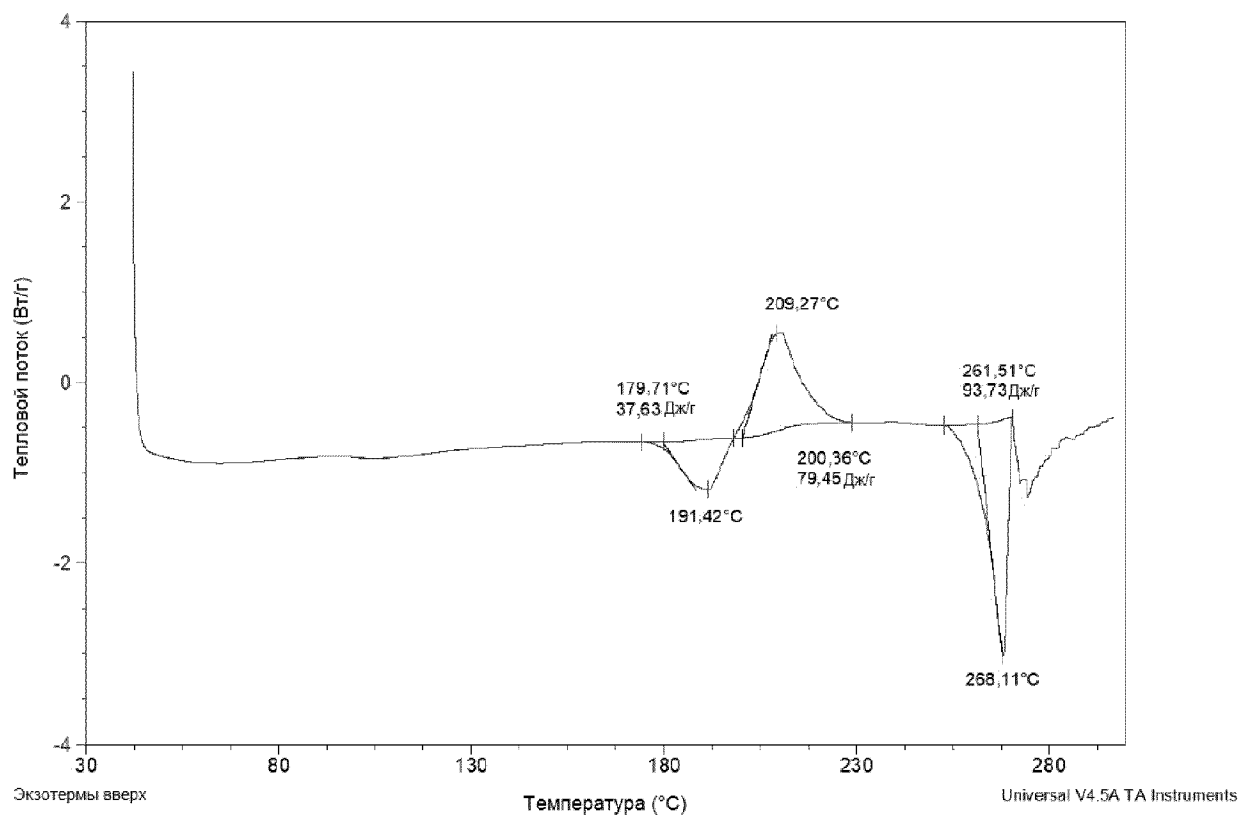


Фиг. 8

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.4 Build 116



Фиг. 9

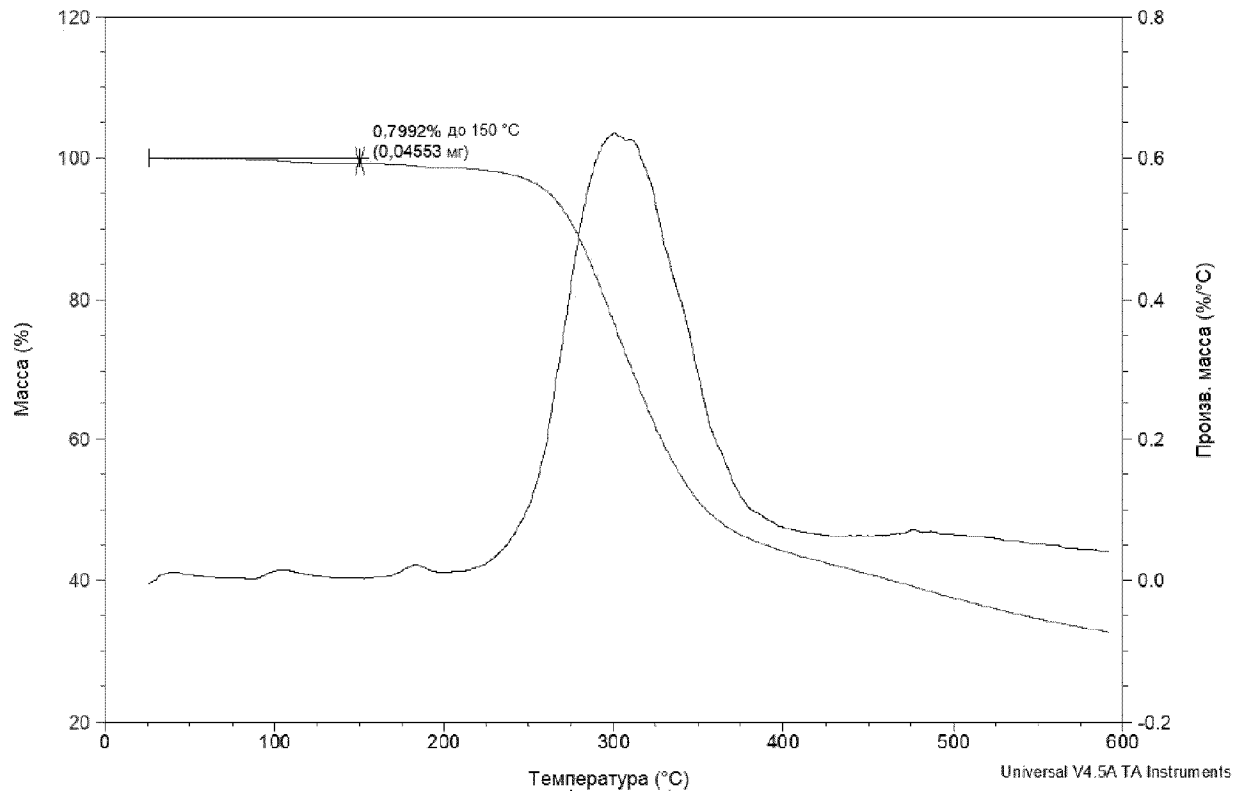
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 5,6970 мг

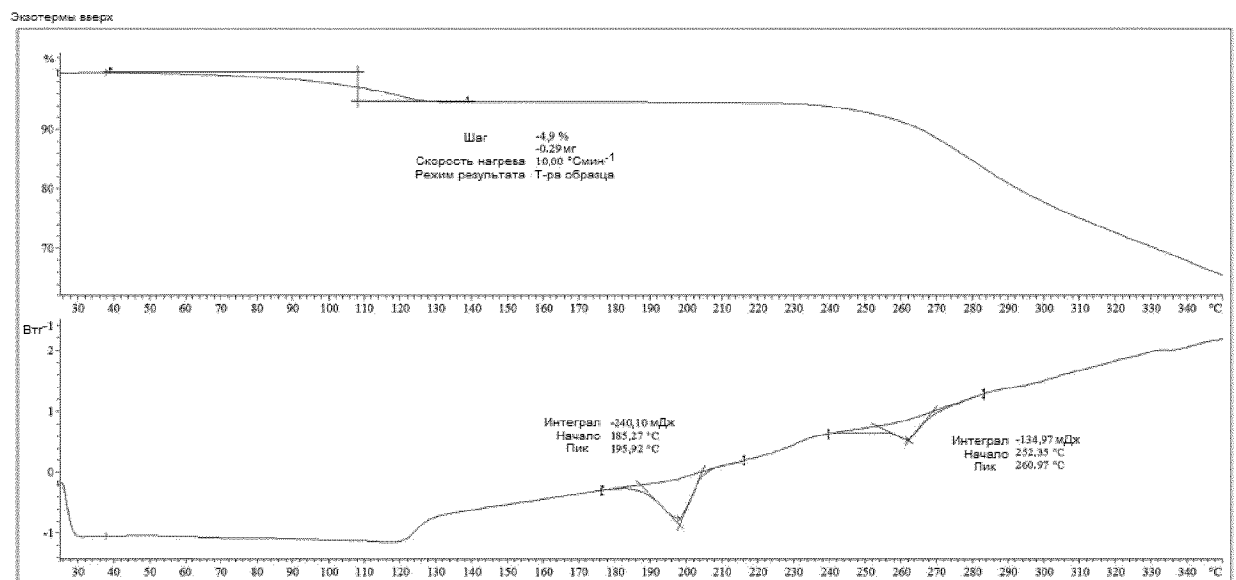
Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

ТГА

Прибор TGA Q500 V20.13 Build 39

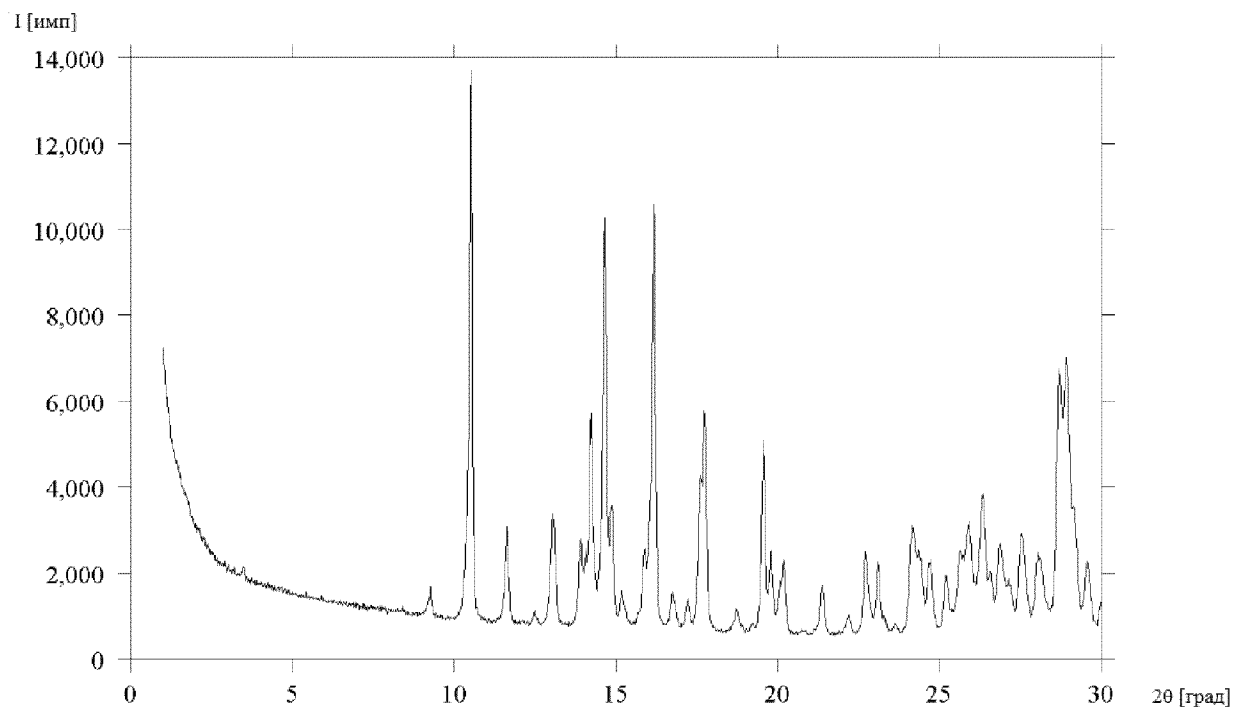


Фиг. 10

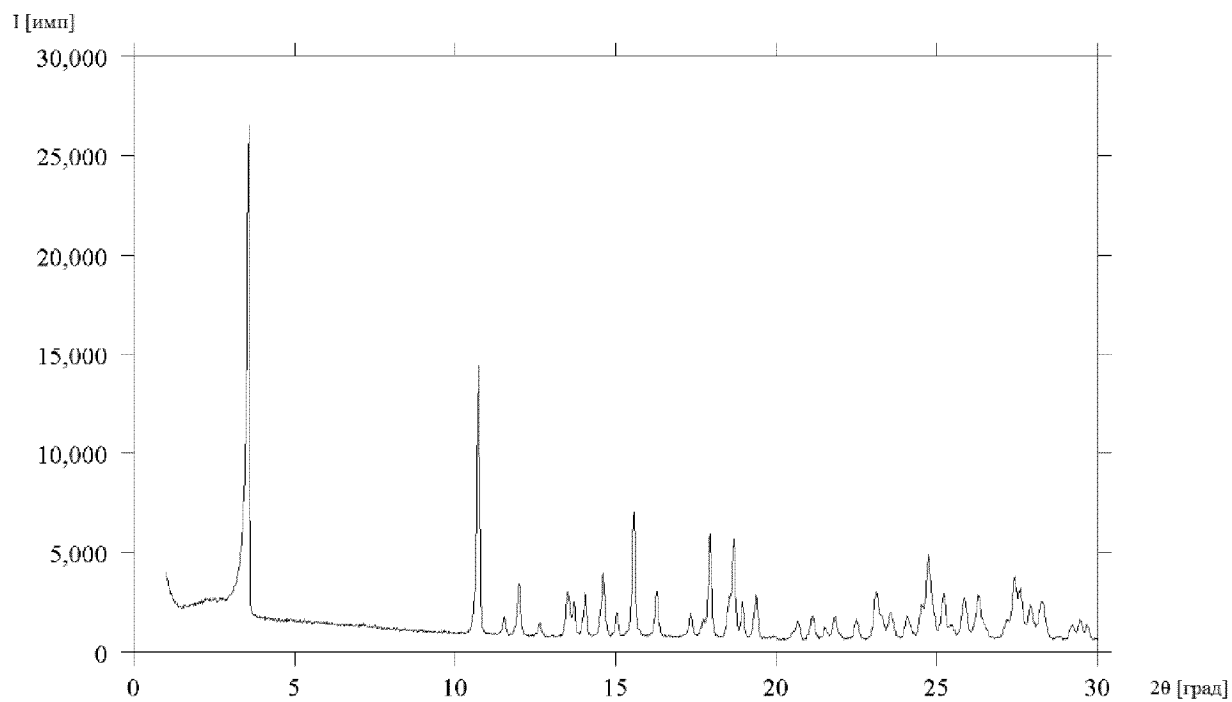


Фиг. 11

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)



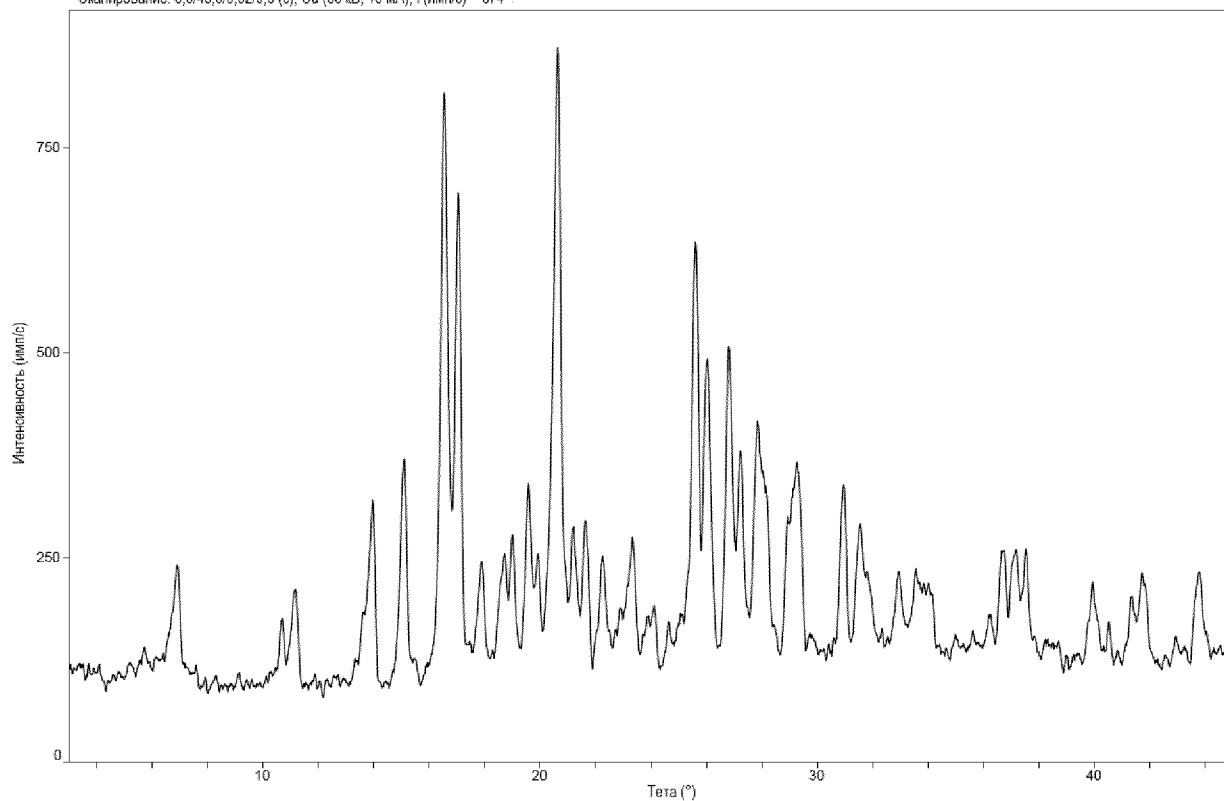
Фиг. 12



Фиг. 13

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Сканирование: 3,0/45,0/0,02/0,5 (с), Cu (30 кВ, 15 мА), 1 (имп/с) = 874 .

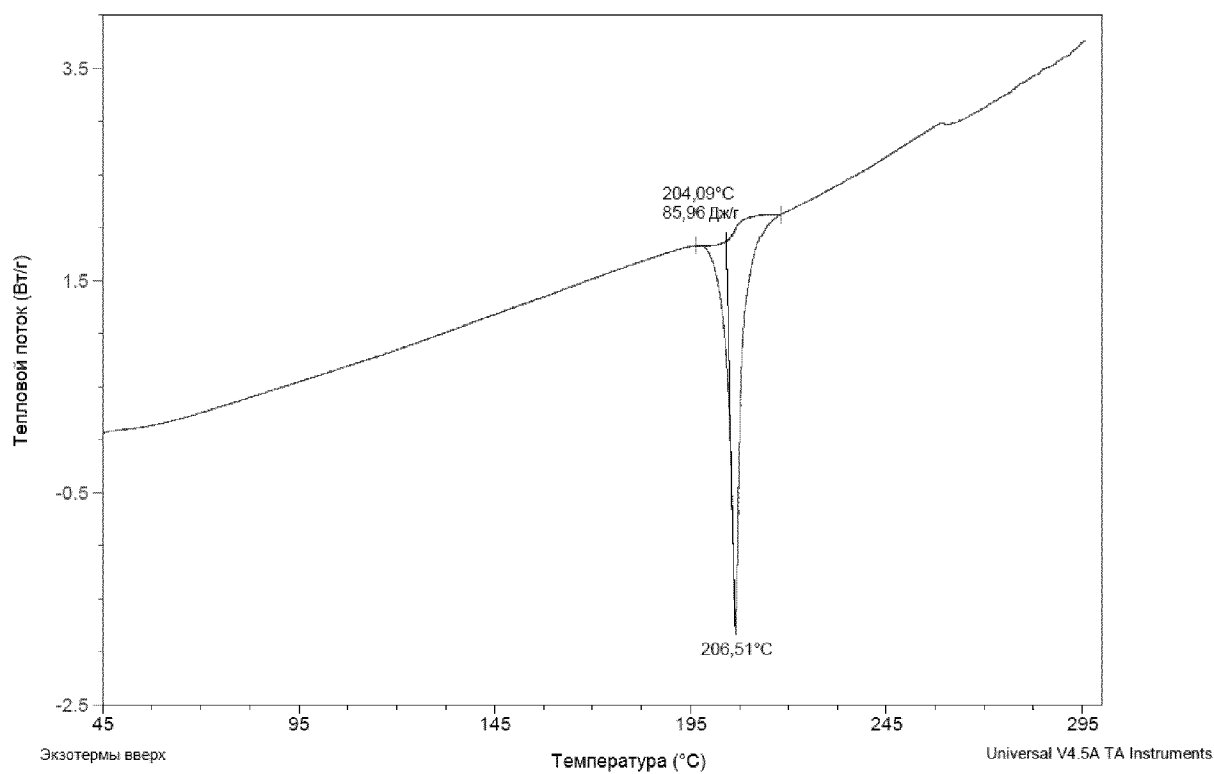


Фиг. 14

Размер: 1,1200 мг
Метод: линейный

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



Фиг. 15

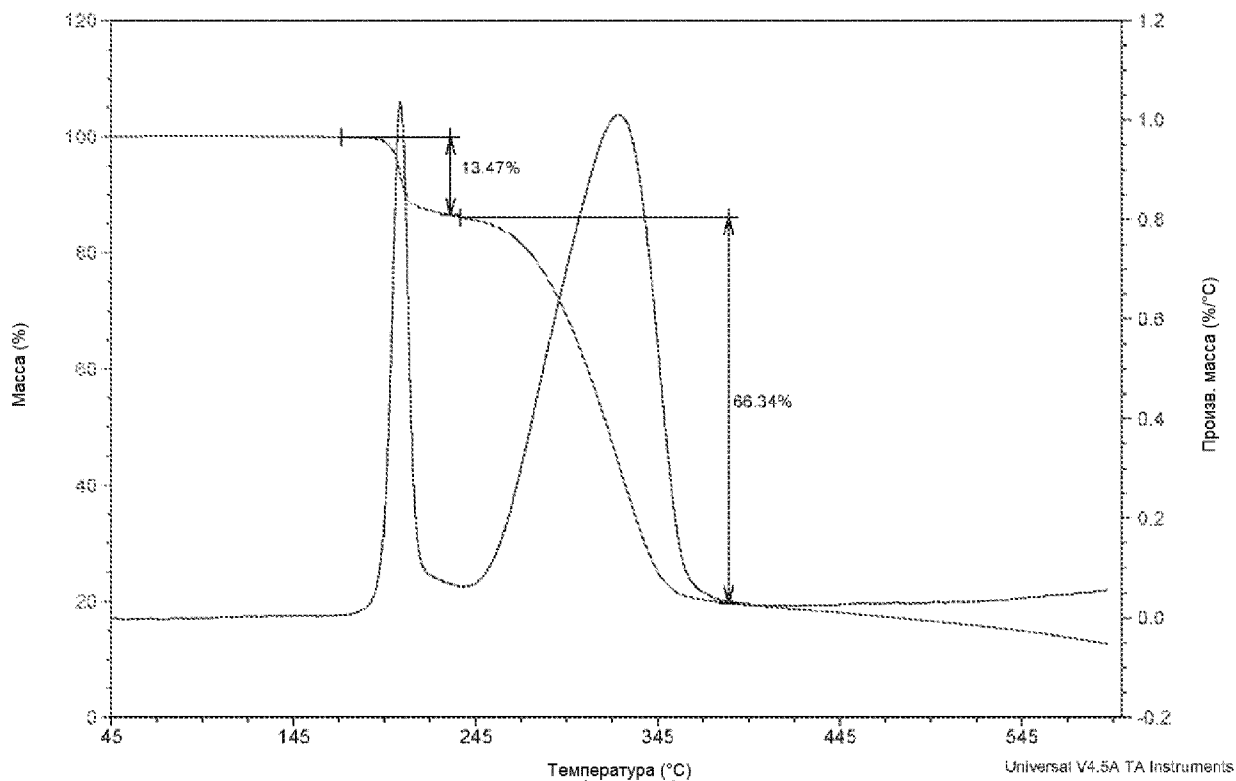
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39

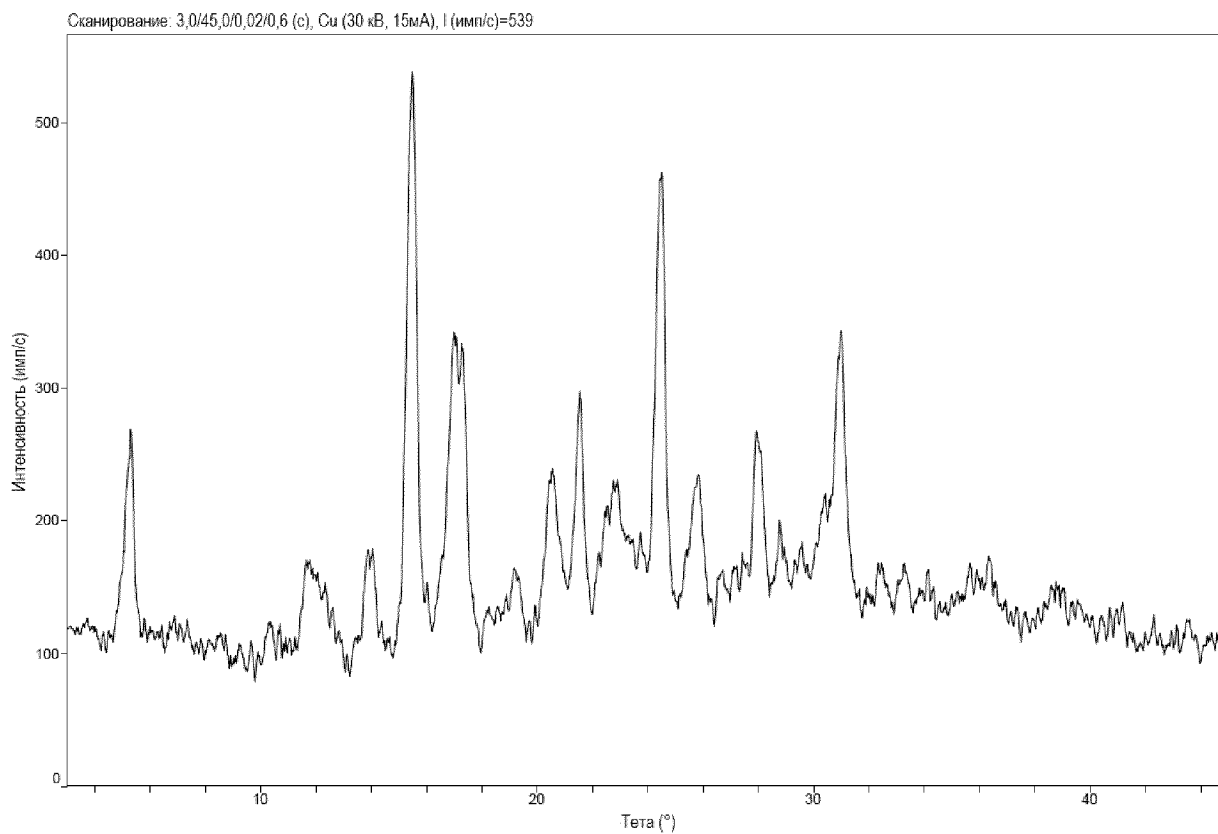
Размер: 3,7330 мг

Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

ТГА



Фиг. 16



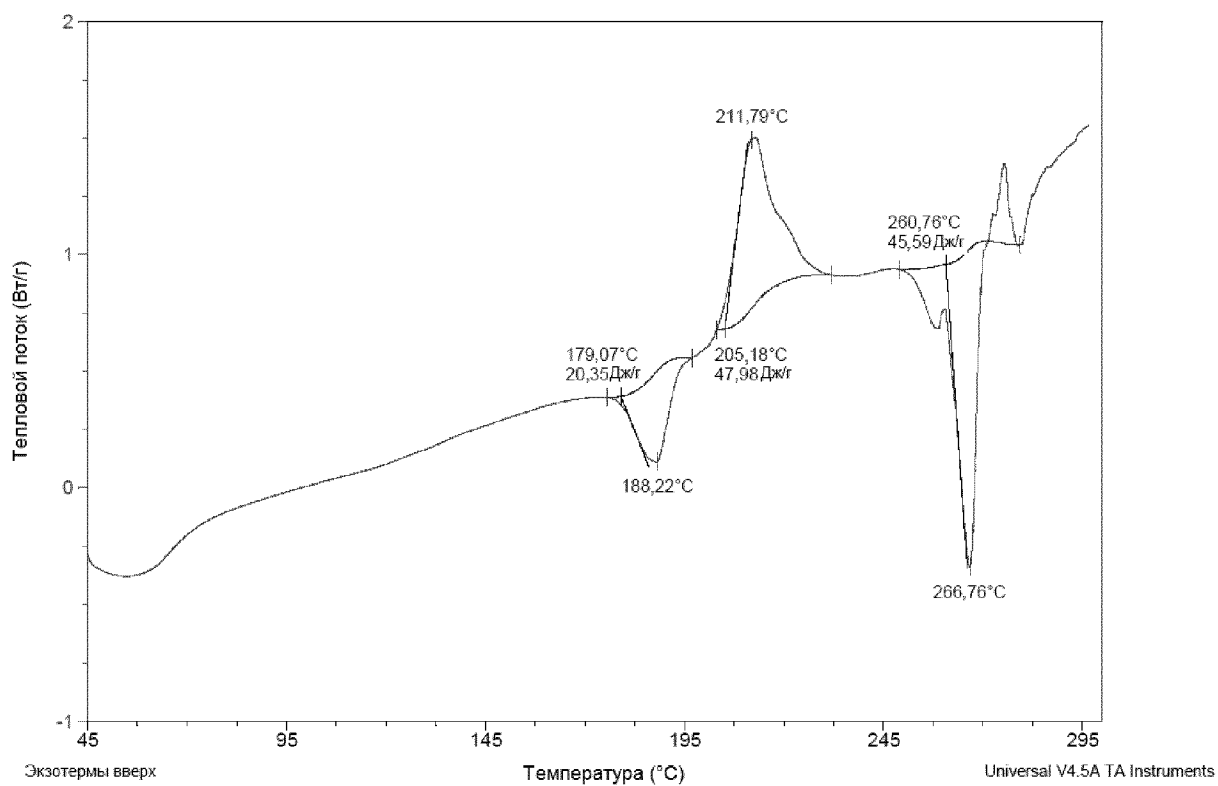
Фиг. 17

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 1,2500 мг
Метод: линейный

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



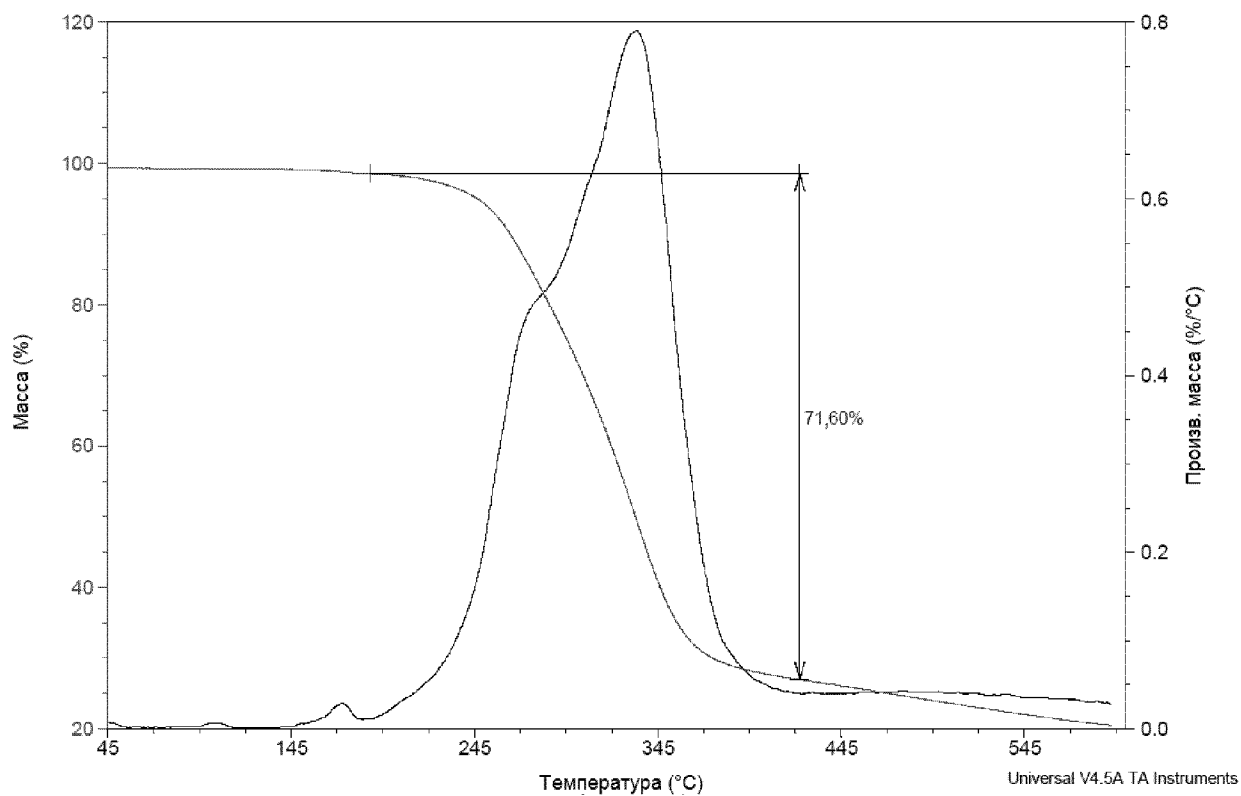
Фиг. 18

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

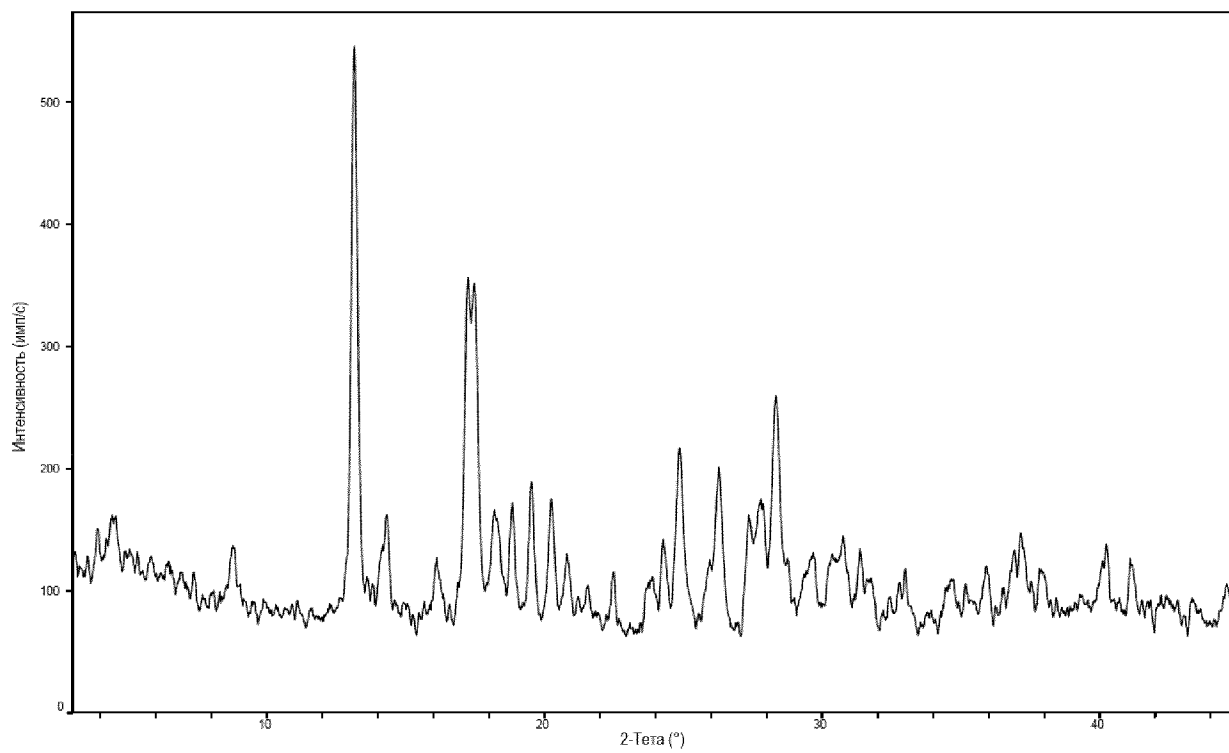
Размер: 3,3080 мг
Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

ТГА

Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39



Фиг. 19



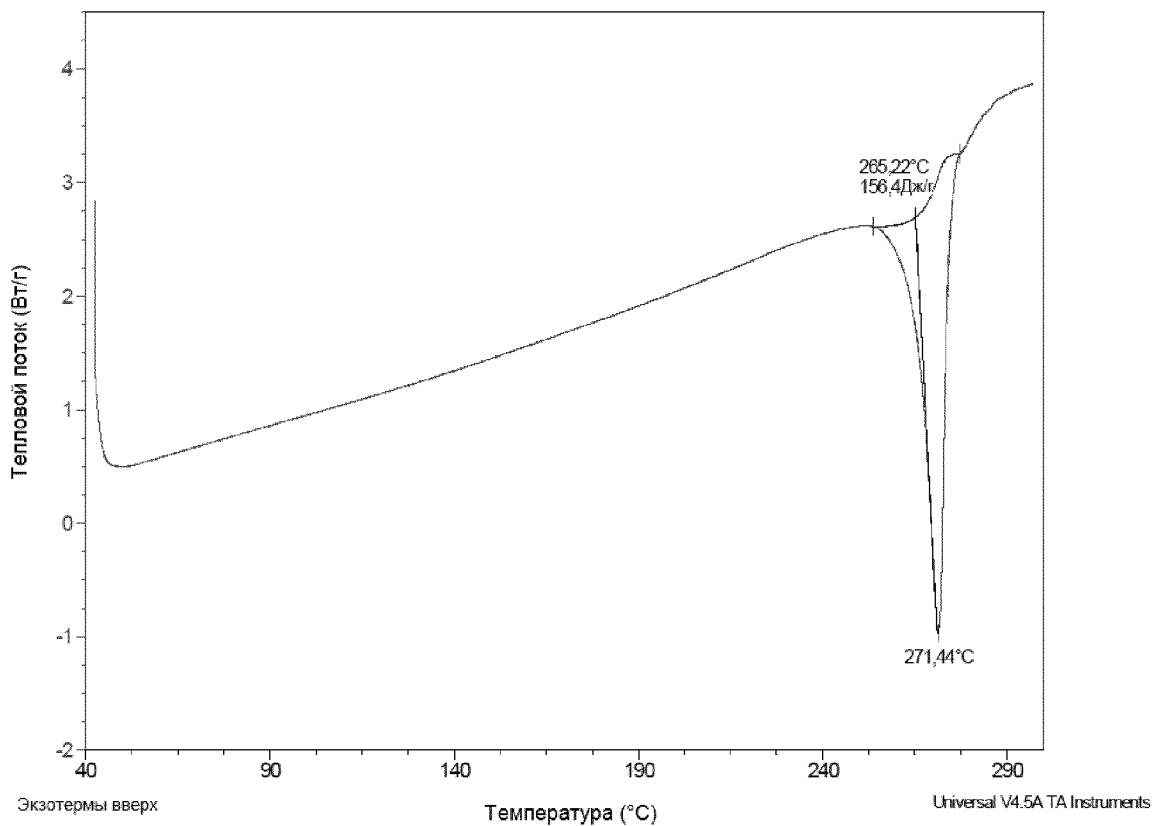
Фиг. 20

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 1,5200 мг
Метод: линейный, 10°C в минуту до 300 °C

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124

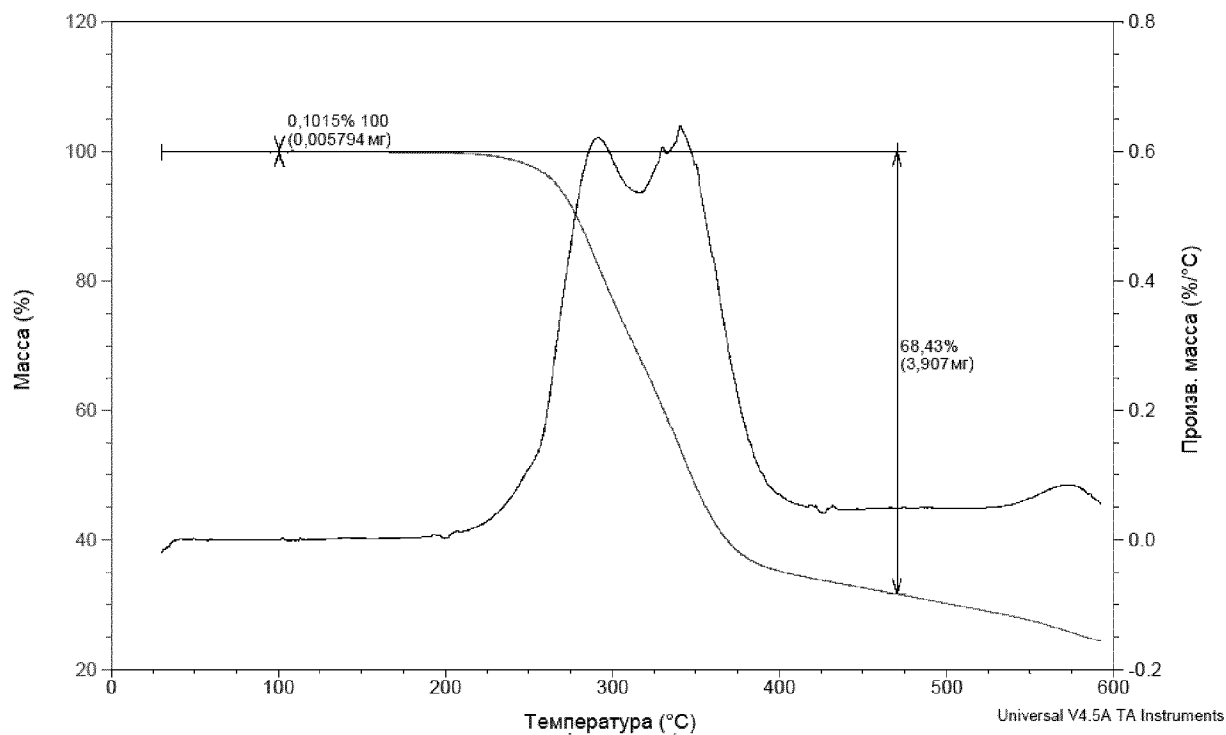


Фиг. 21

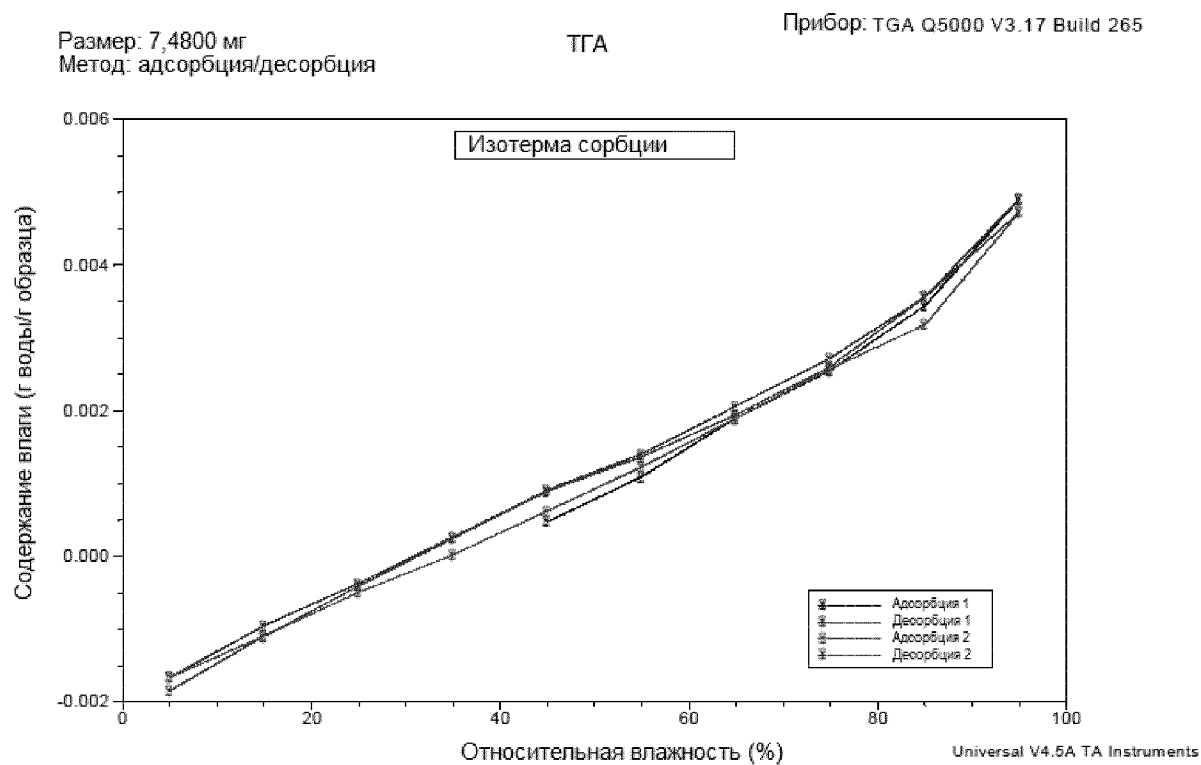
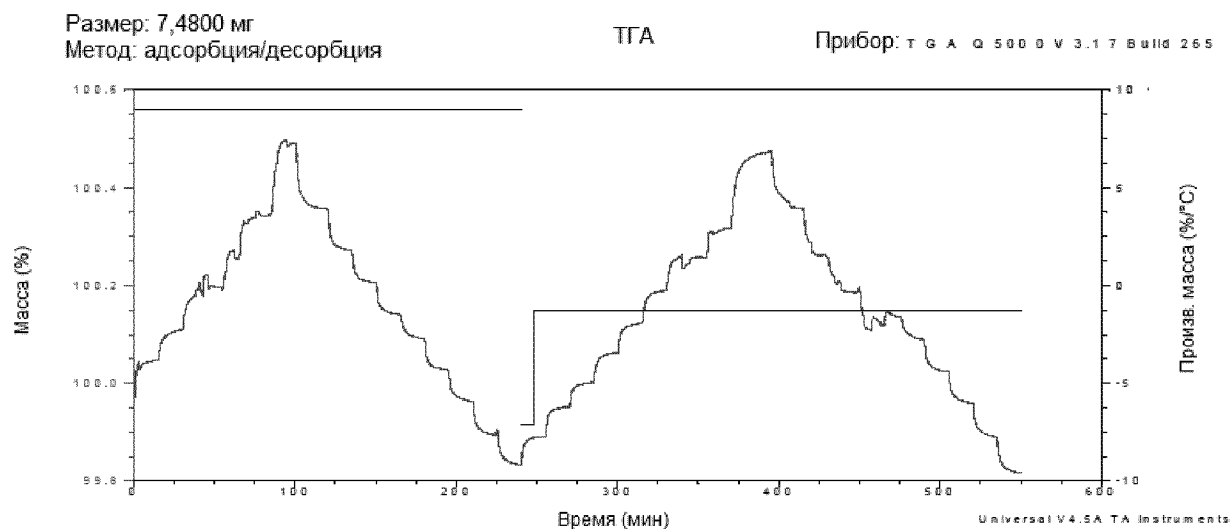
Размер: 5,7090 мг
Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

ТГА

Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39

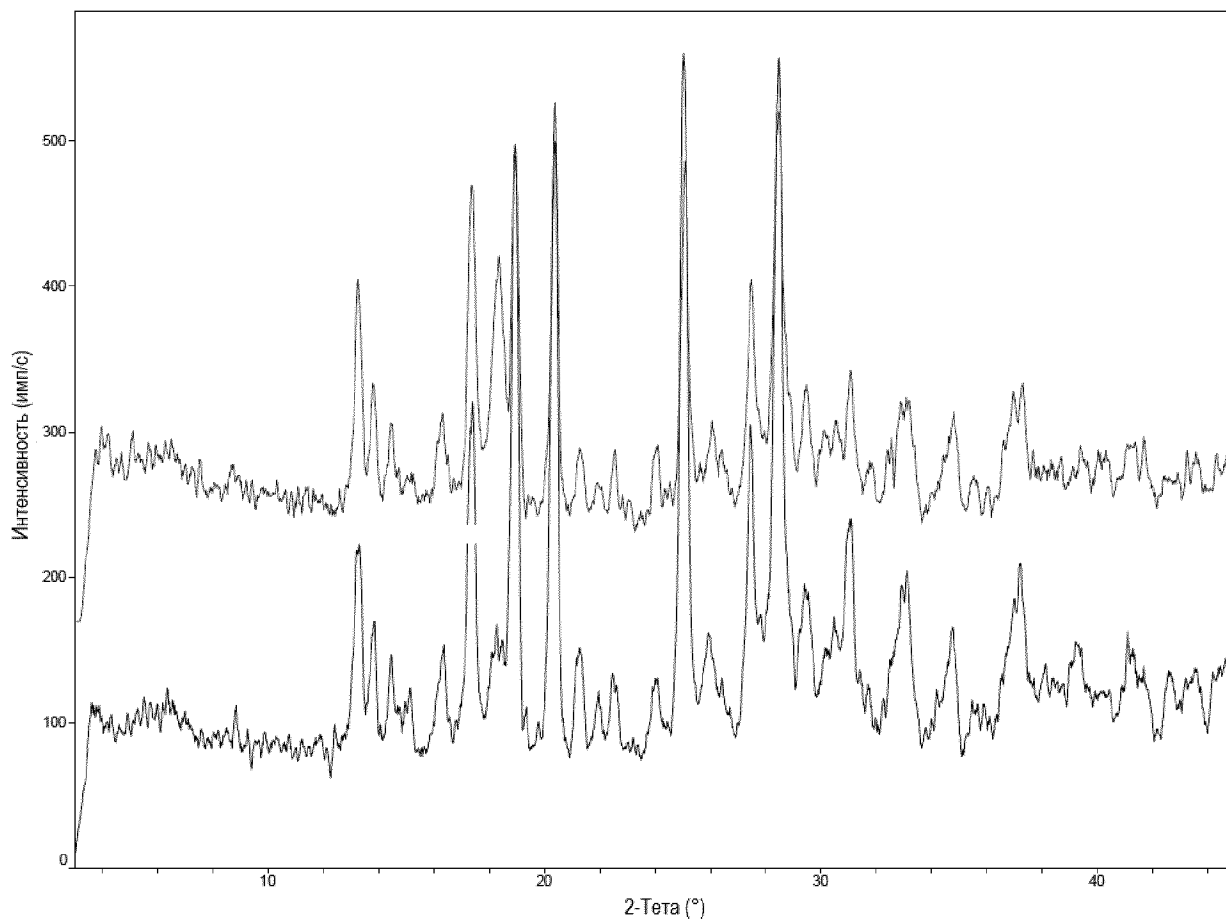


Фиг. 22

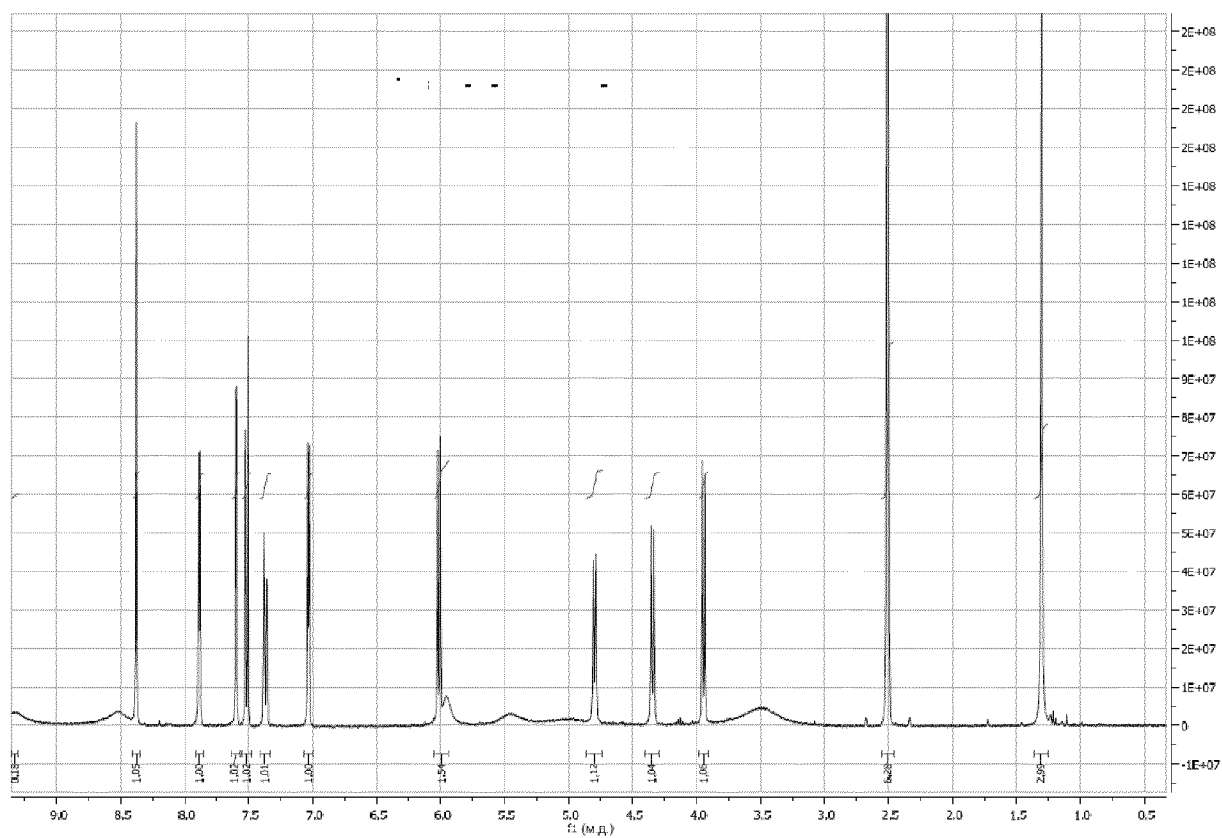
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Фиг. 23

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

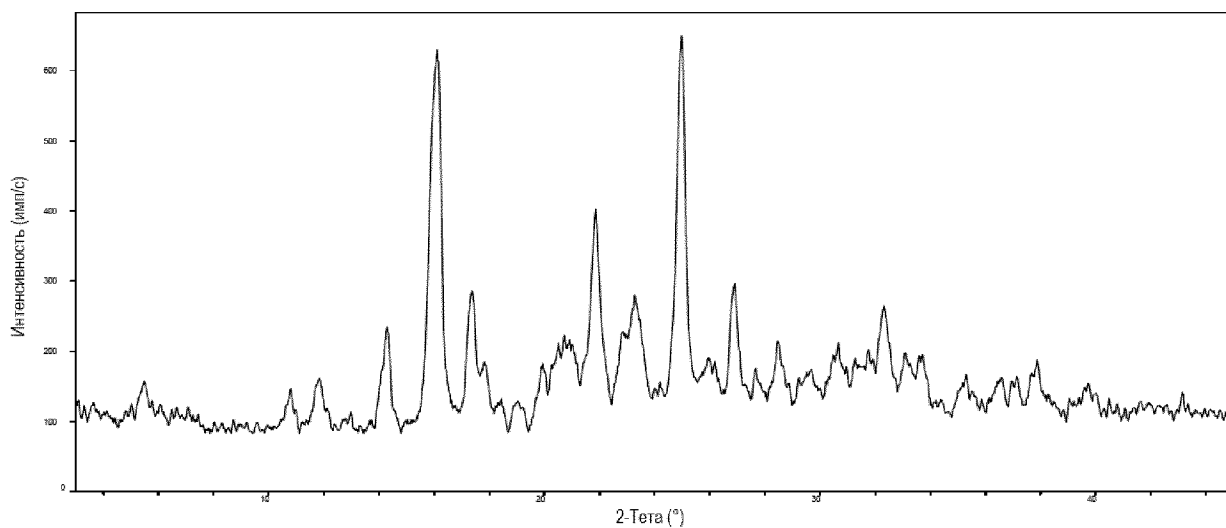


Фиг. 24



Фиг. 25

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

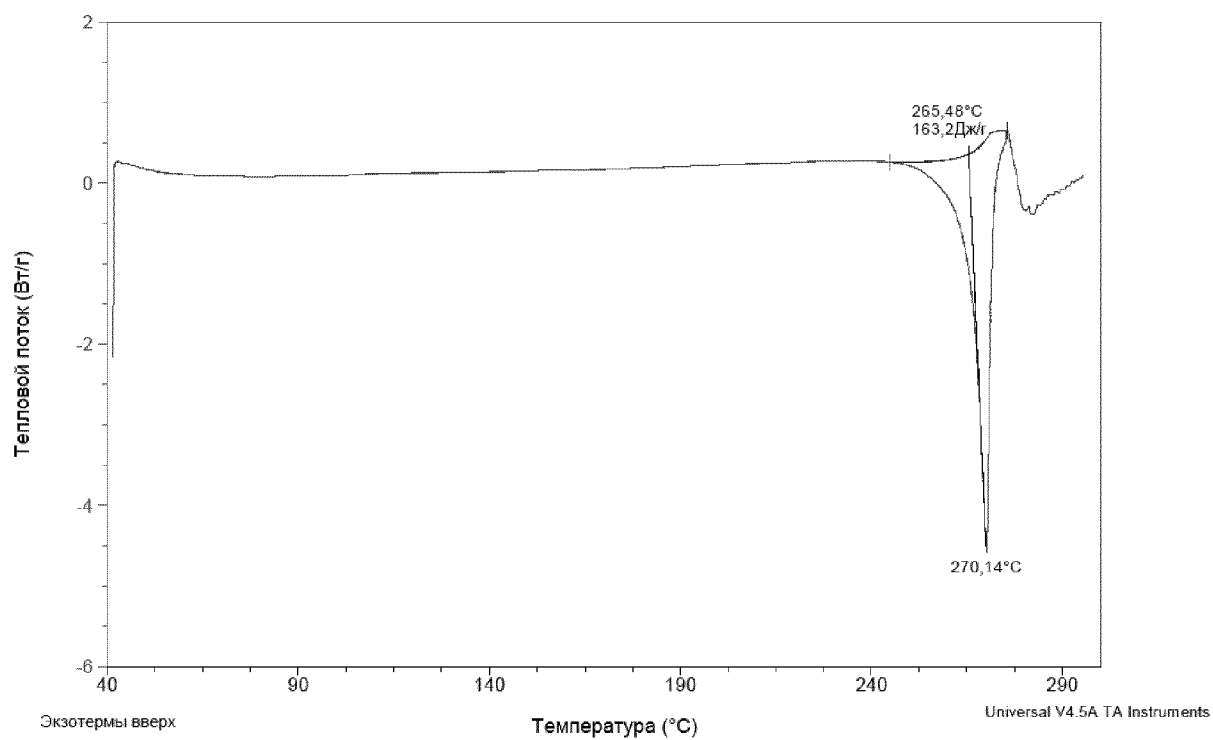


Фиг. 26

Размер: 1,3600 мг
Метод: линейный, 10 °C в минуту до 300 °C

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



Фиг. 27

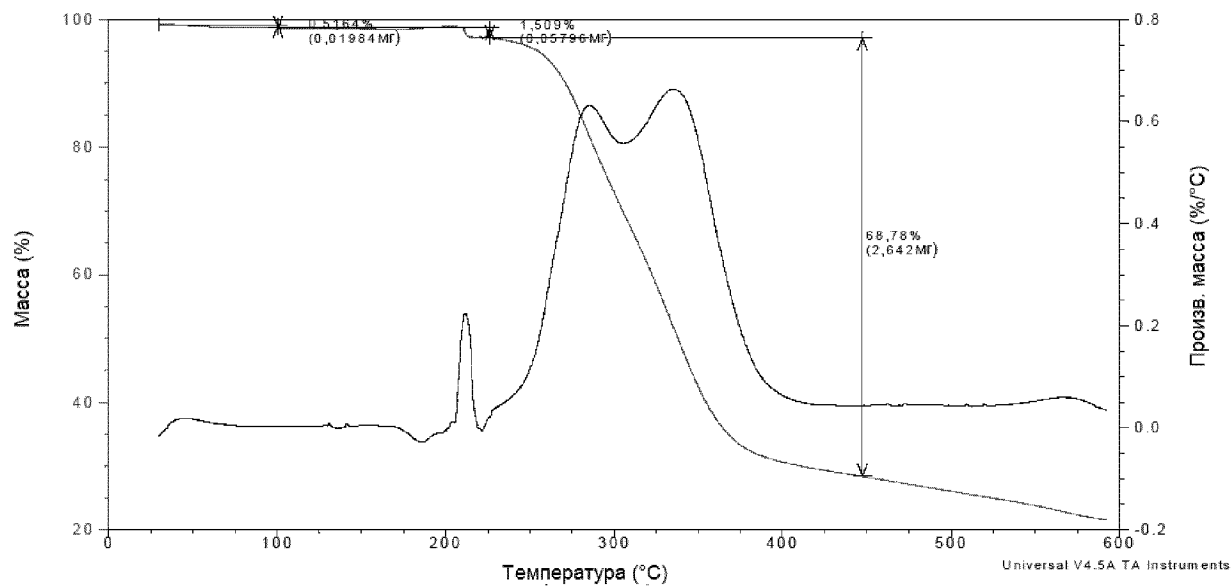
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 3,8410 мг

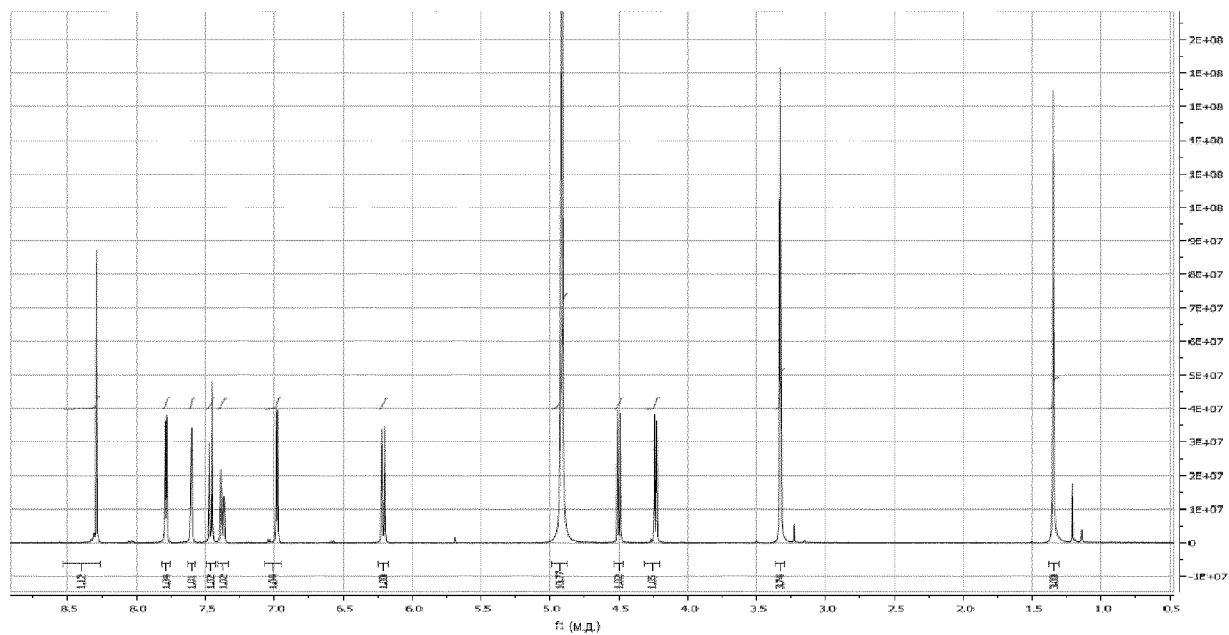
Метод: линейный, 20 °С в минуту до 600 °С

ТГА

Прибор: TGA Q 500 V 20.13 Build 39



Фиг. 28



Фиг. 29

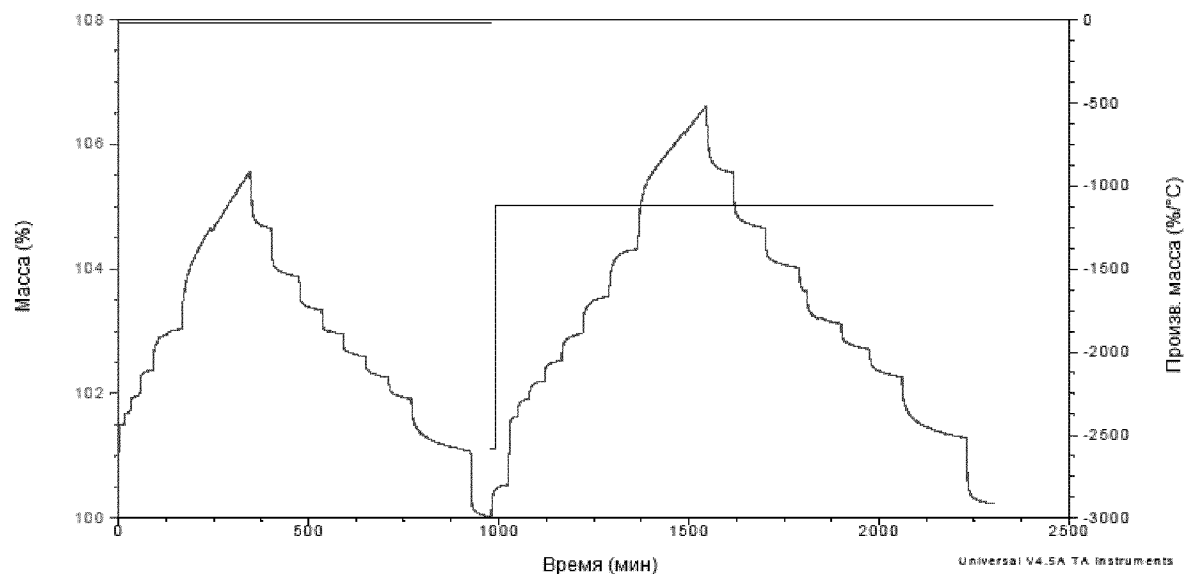
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 6,3000 мг

Метод: адсорбция/десорбция

ТГА

Прибор: TGA Q5000 V3.17 Build 265

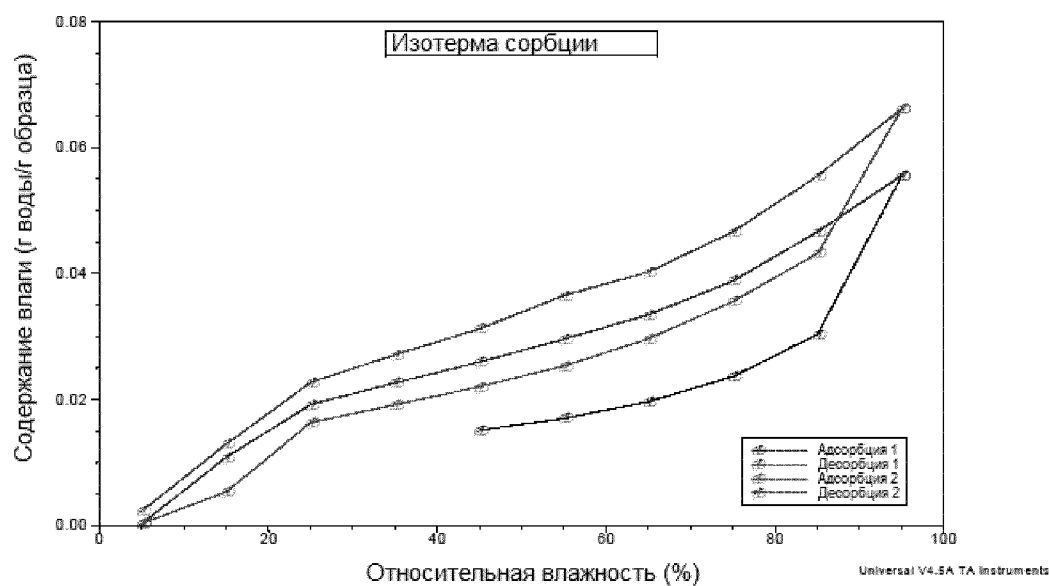


Размер: 6,3000 мг

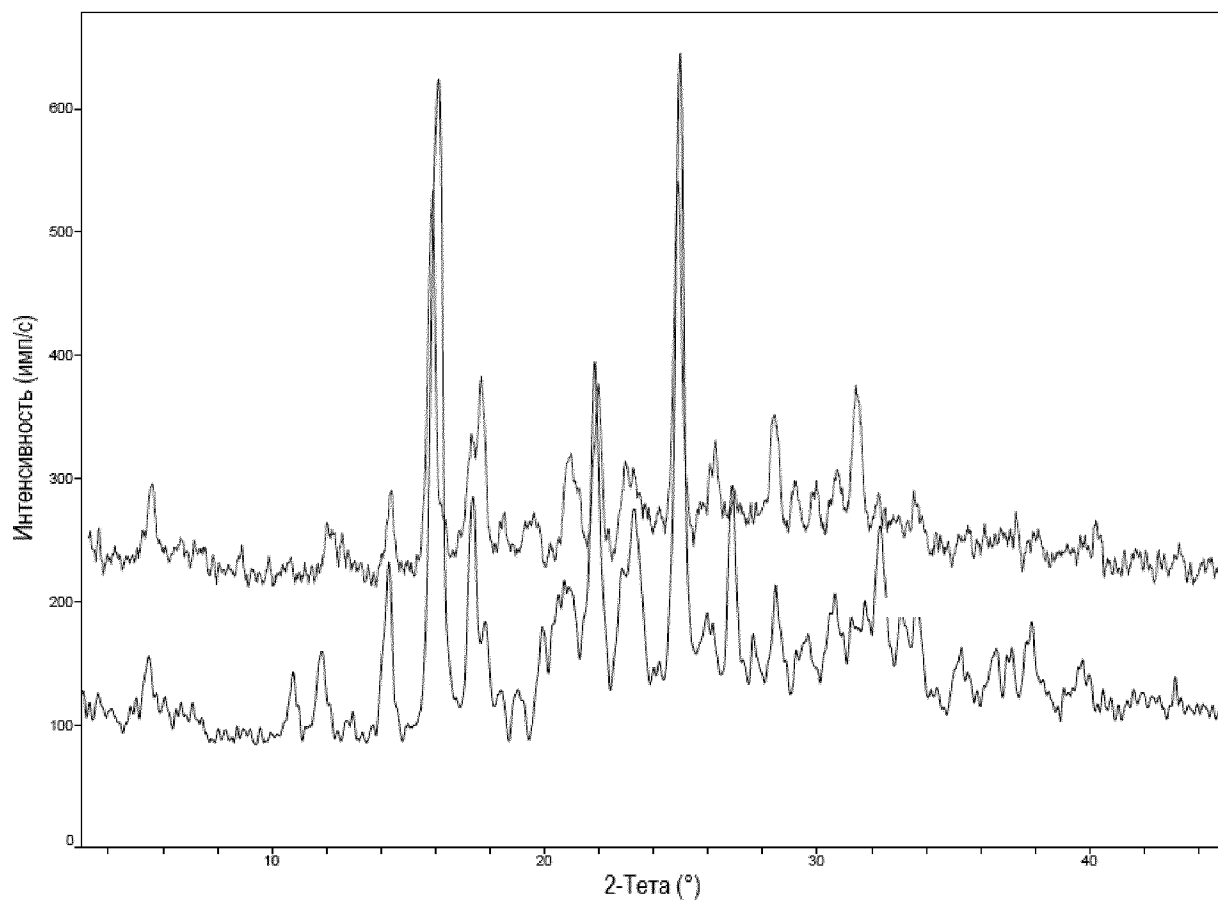
Метод: адсорбция/десорбция

ТГА

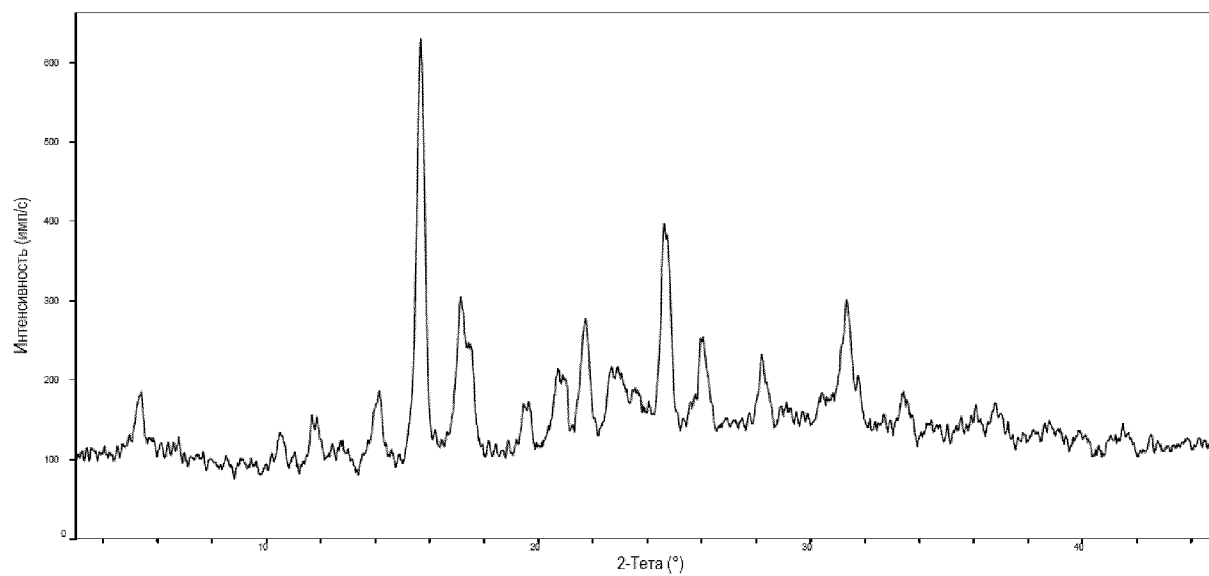
Прибор: TGA Q5000 V3.17 Build 265



Фиг. 30



Фиг. 31



Фиг. 32

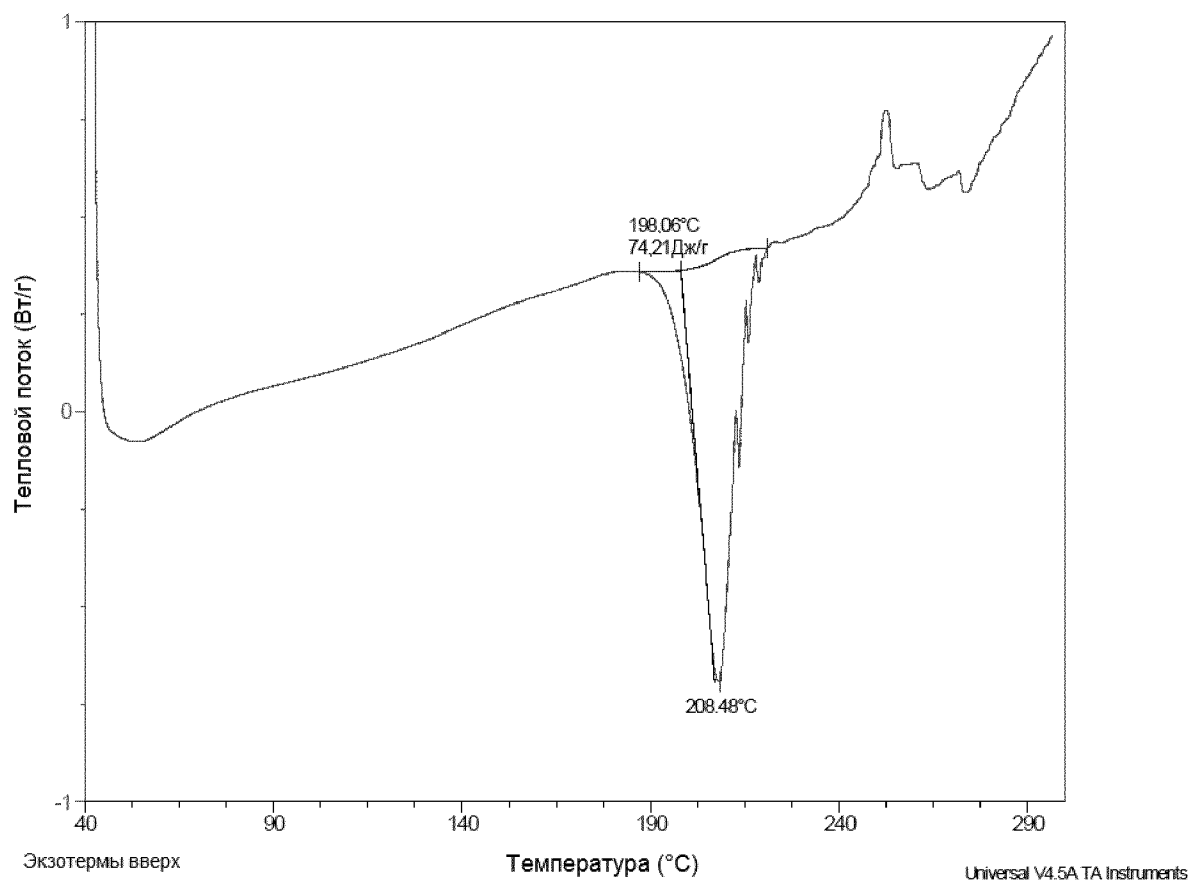
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 1,5200 мг

Метод: линейный, 10 °C в минуту до 300 °C

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



Фиг. 33

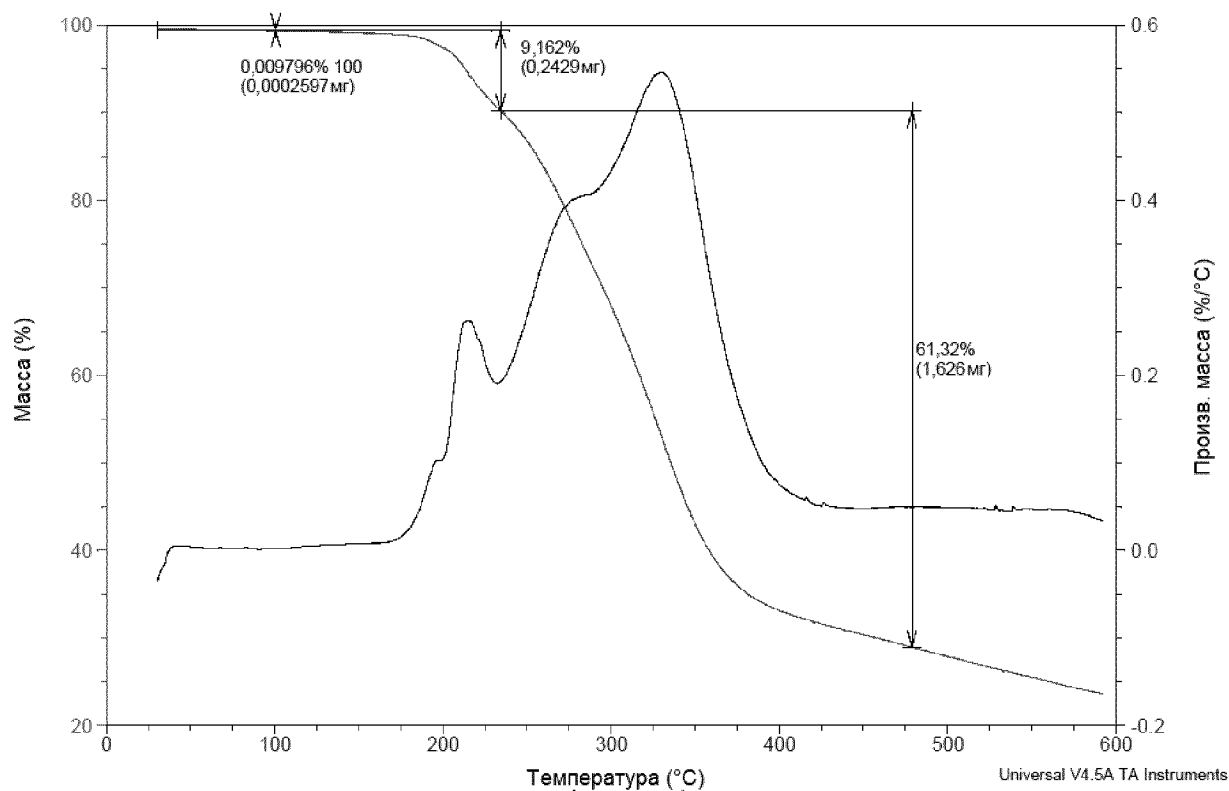
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 2,6510 мг

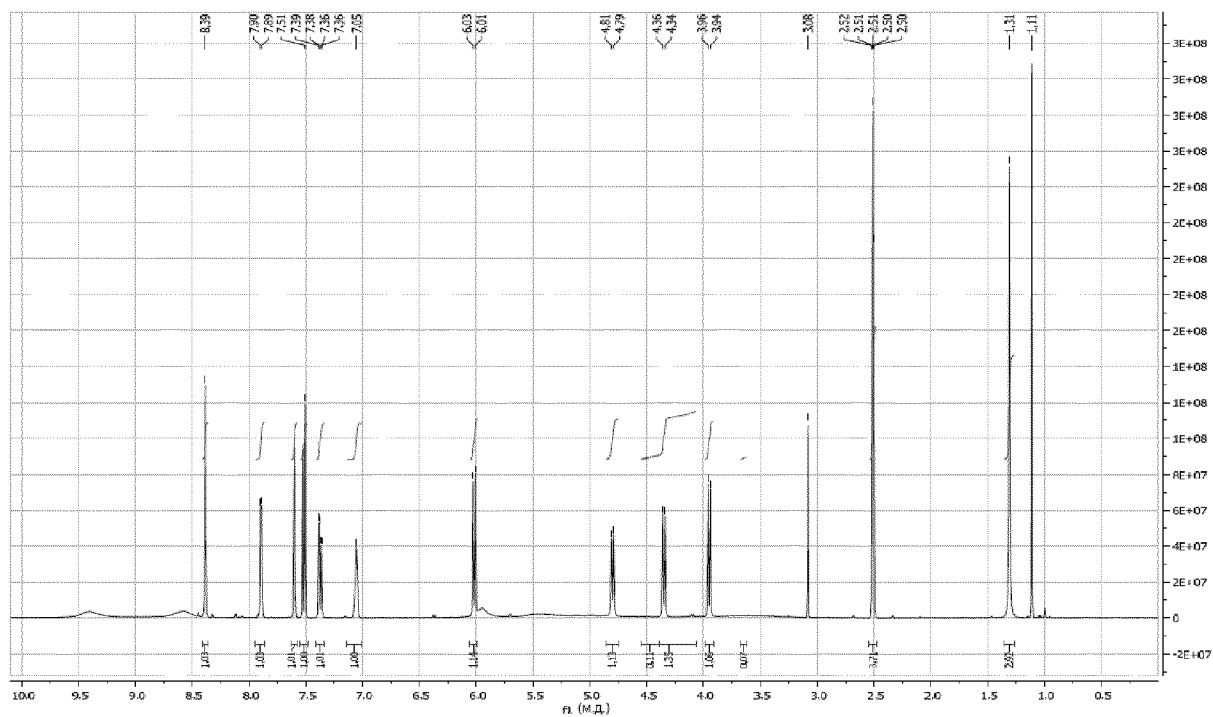
Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

ТГА

Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39



Фиг. 34



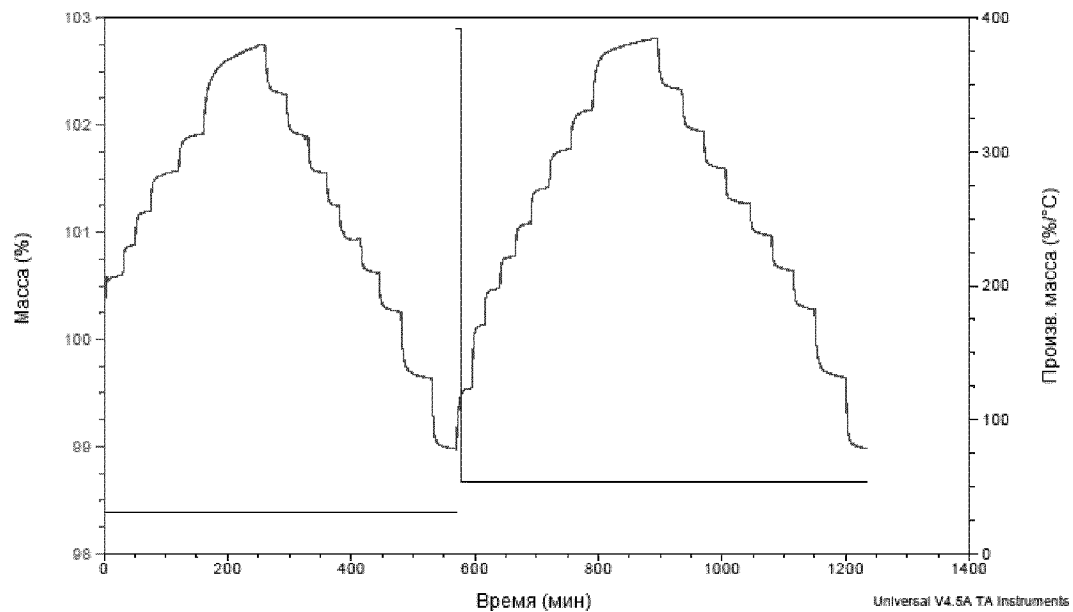
Фиг. 35

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 5,9240 мг
Метод: адсорбция/десорбция

ТГА

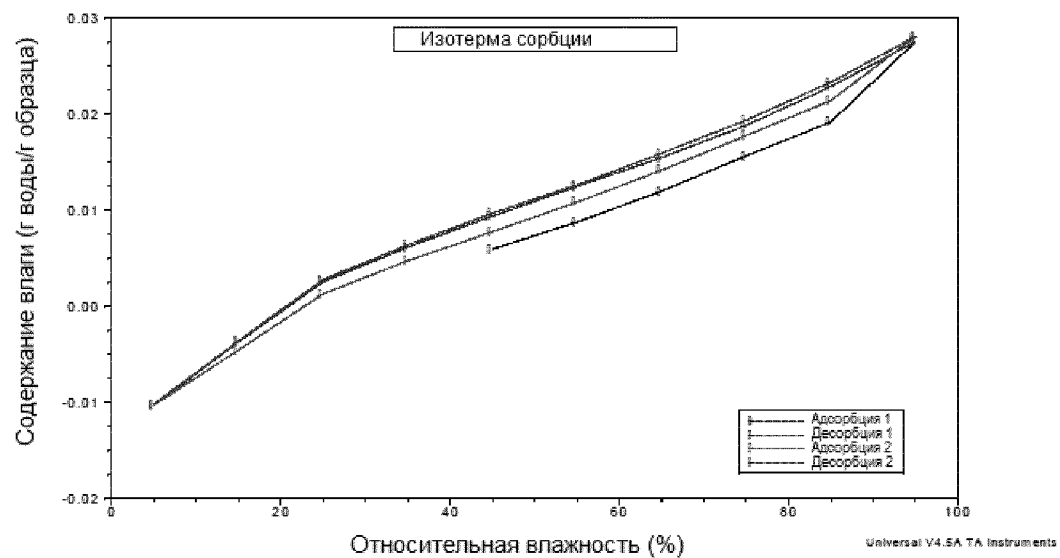
Прибор: TGA Q5000 V3.17 Build 265



Размер: 5,9240 мг
Метод: адсорбция/десорбция

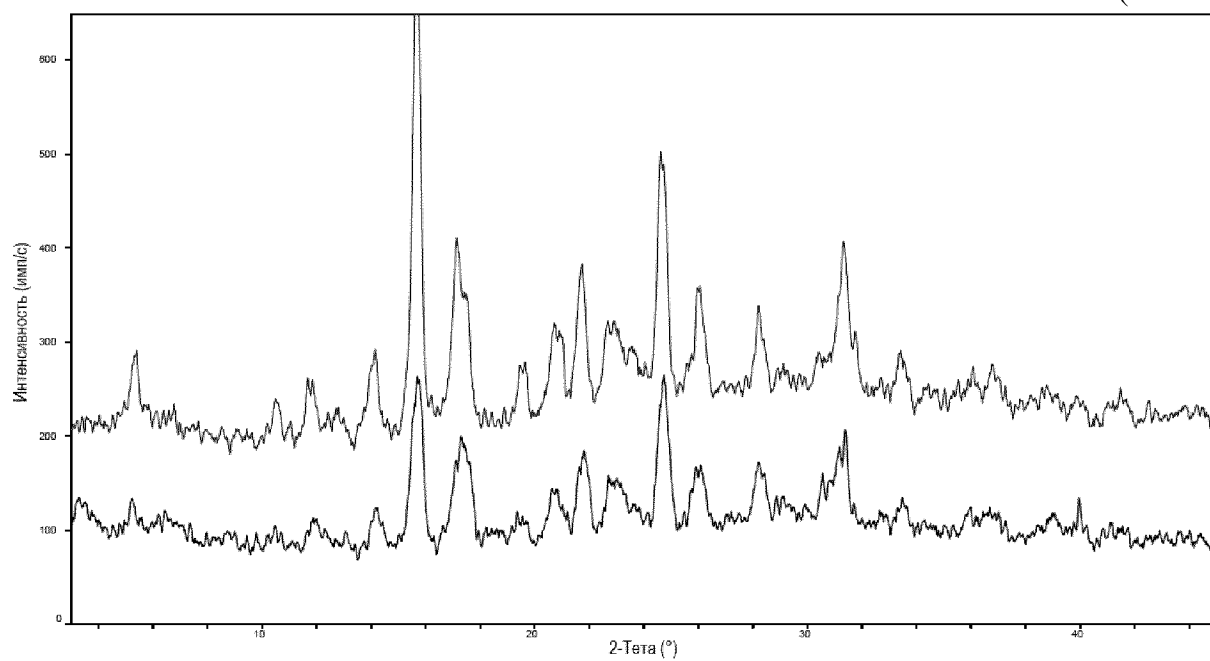
ТГА

Прибор: TGA Q5000 V3.17 Build 265

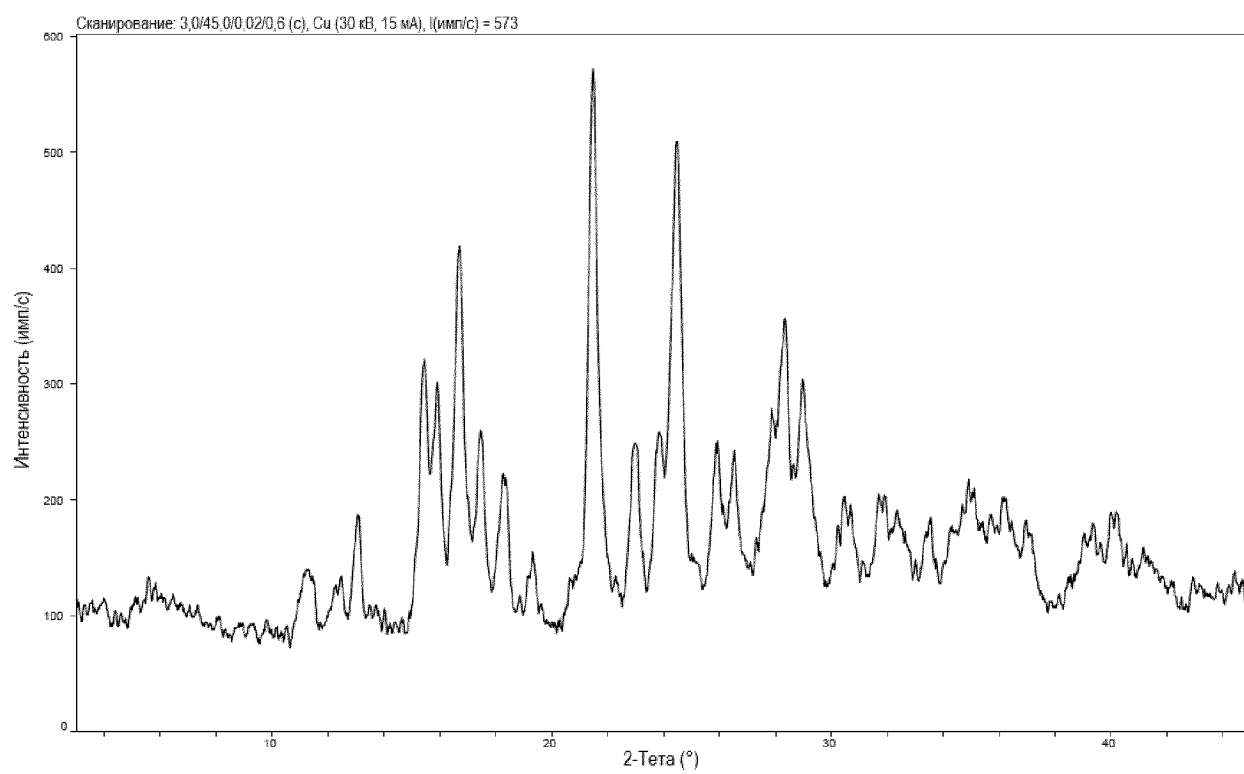


Фиг. 36

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)



Фиг. 37



Фиг. 38

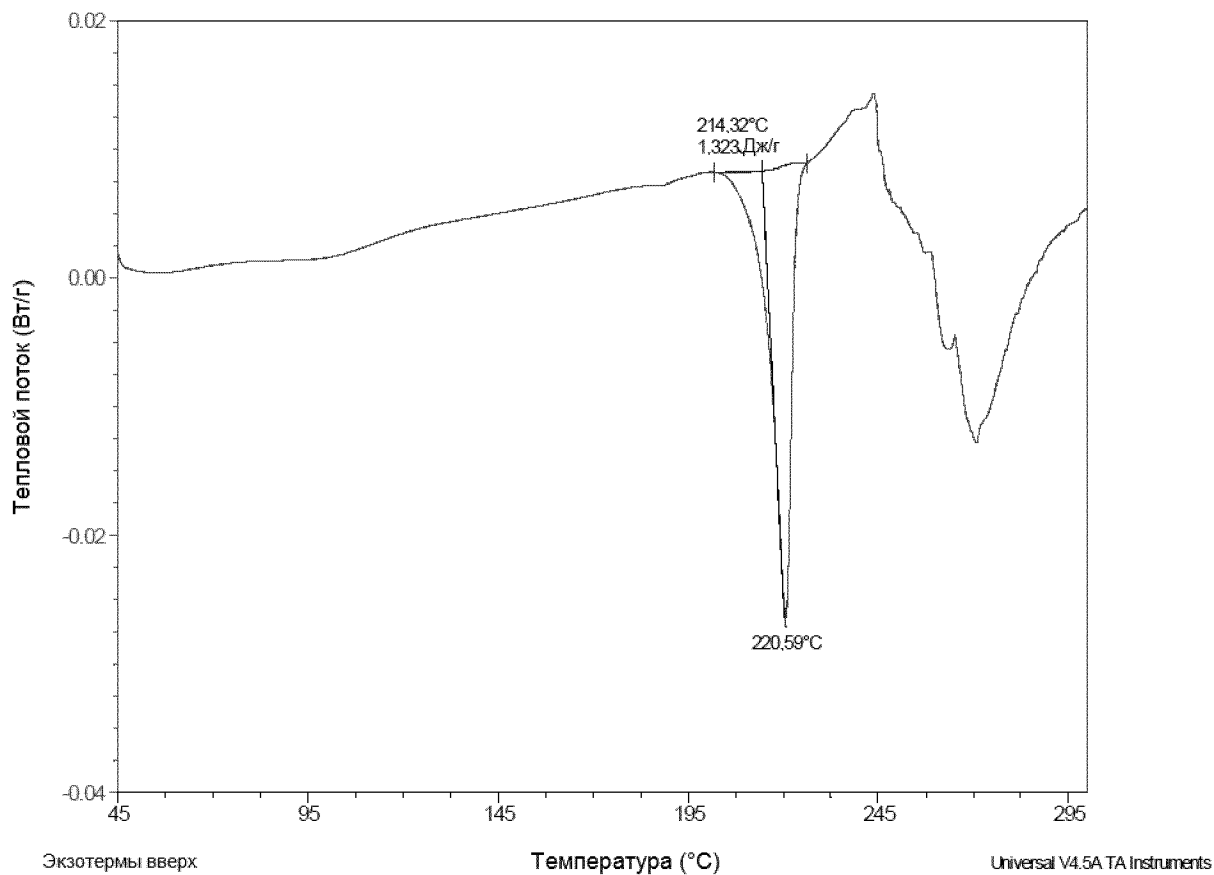
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 136,0000 мг

Метод: линейный, 10 °C в минуту до 300 °C

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



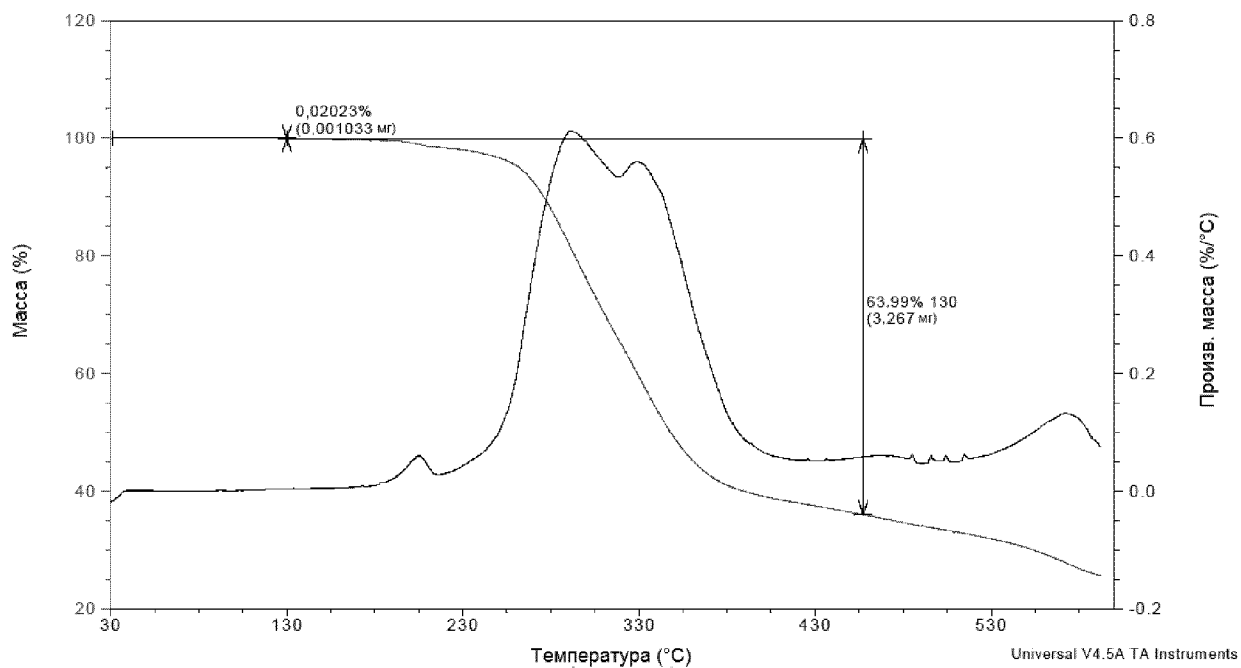
Фиг. 39

Размер: 5,1050 мг

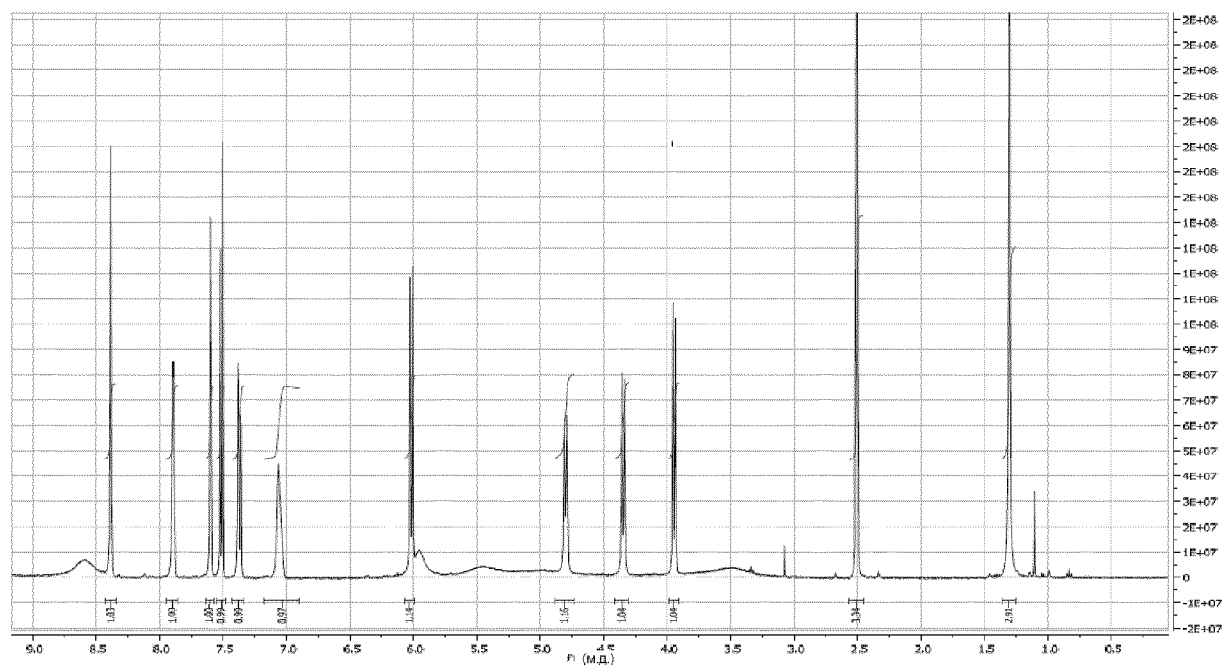
Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

ТГА

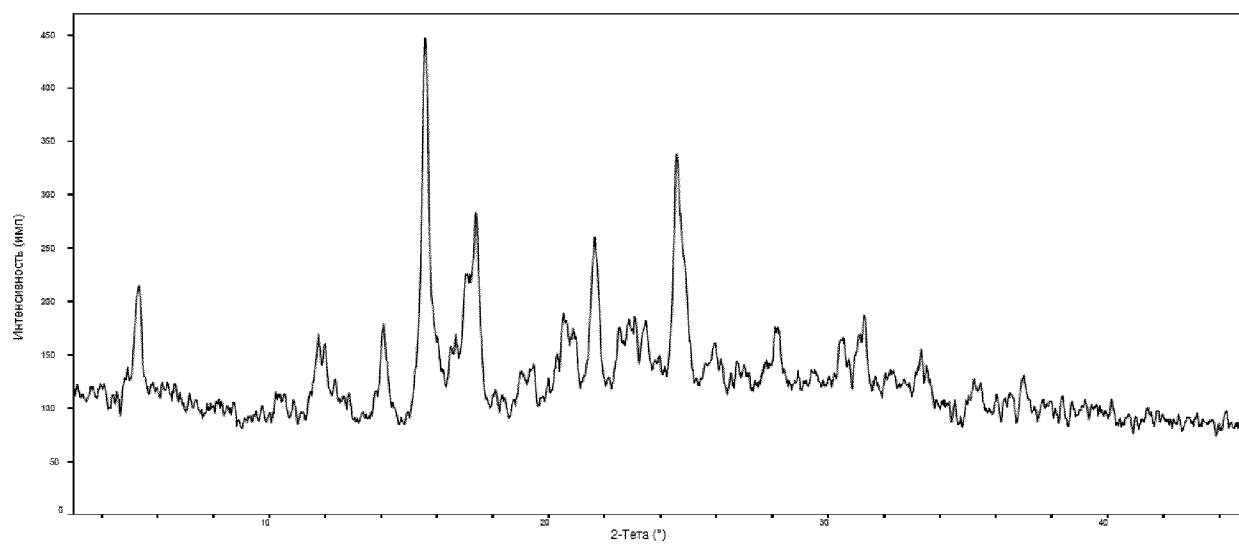
Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39



Фиг. 40



Фиг. 41



Фиг. 42

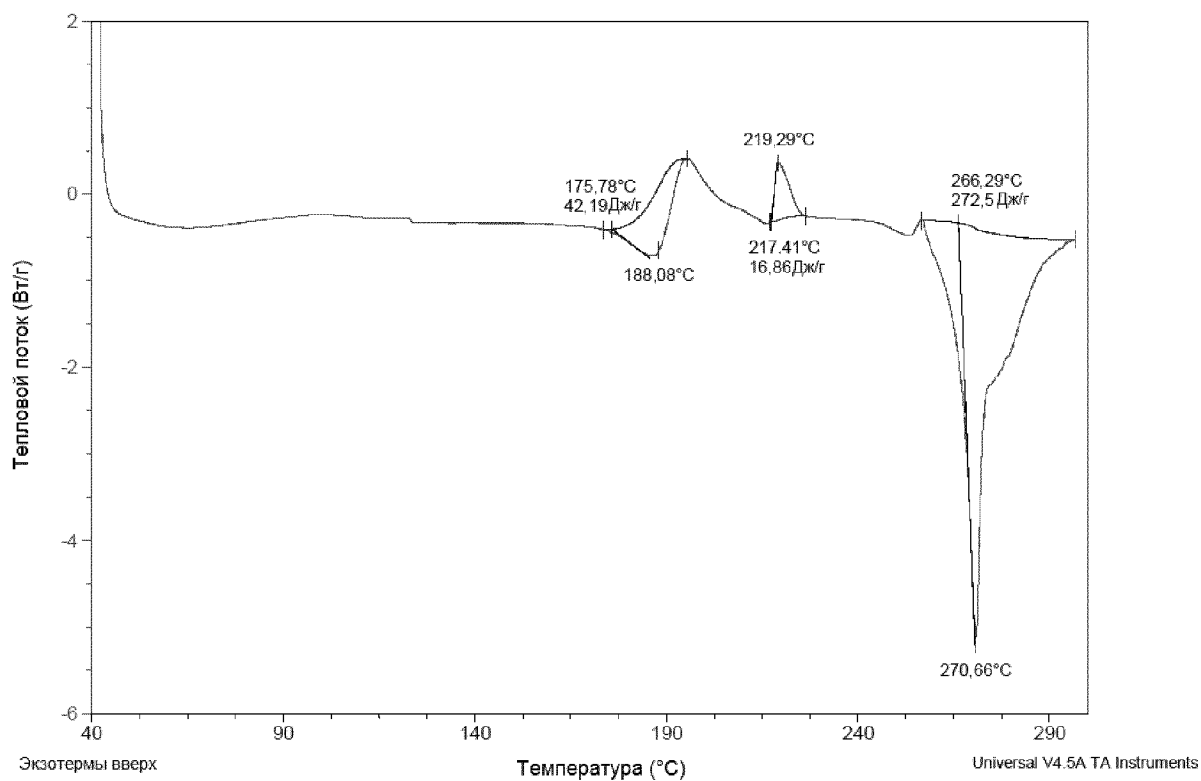
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 1,8100 мг

Метод: линейный, 10 °C в минуту до 300 °C

ДСК

Instrument: DSC Q200 V24.11 Build 124



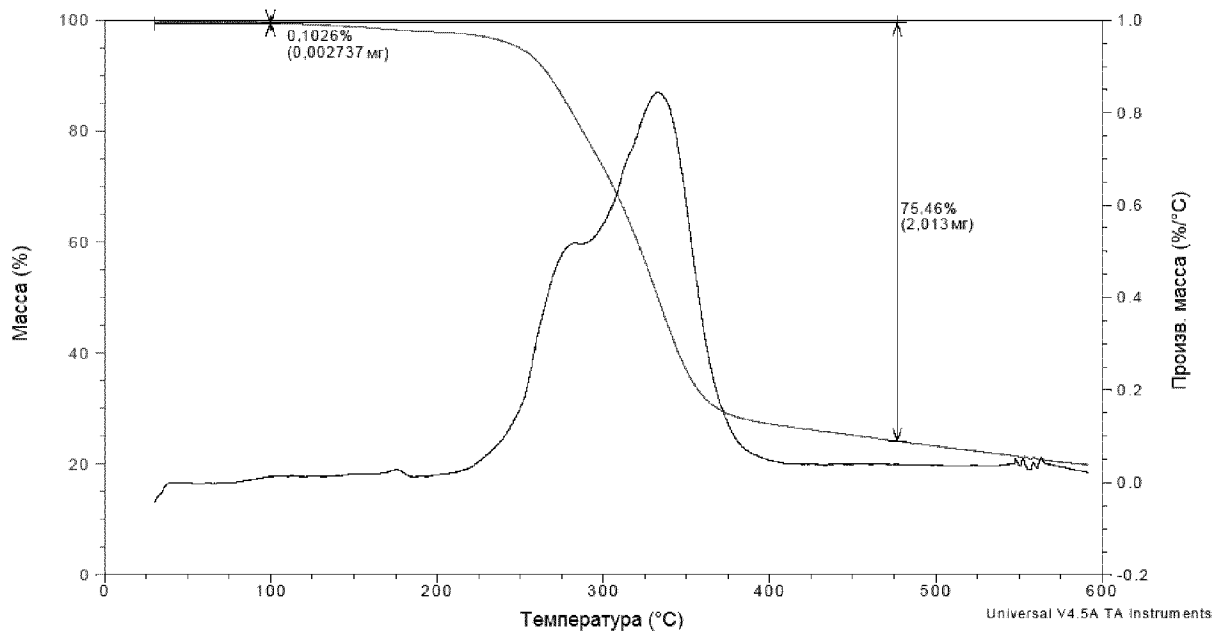
Фиг. 43

Размер: 2,6680 мг

Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

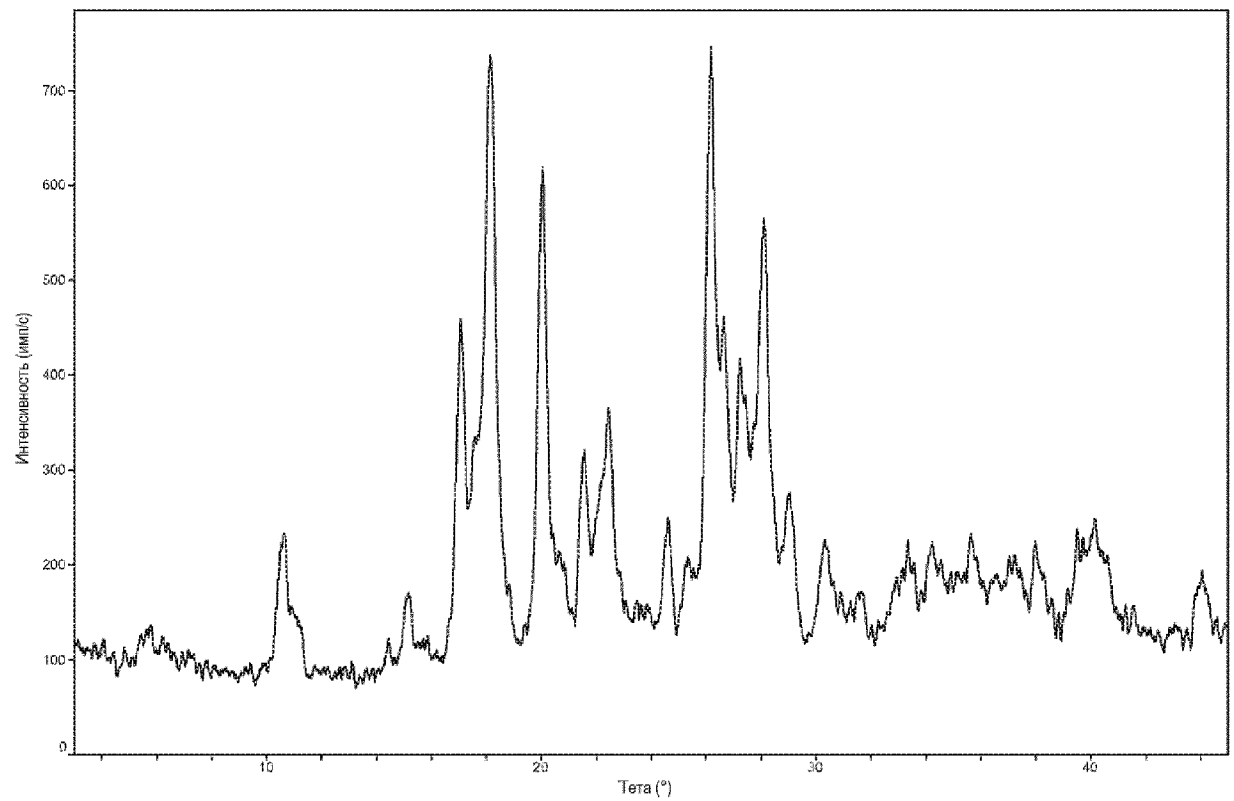
ТГА

Прибор: TGA Q 500 V20.13 Build 39



Фиг. 44

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

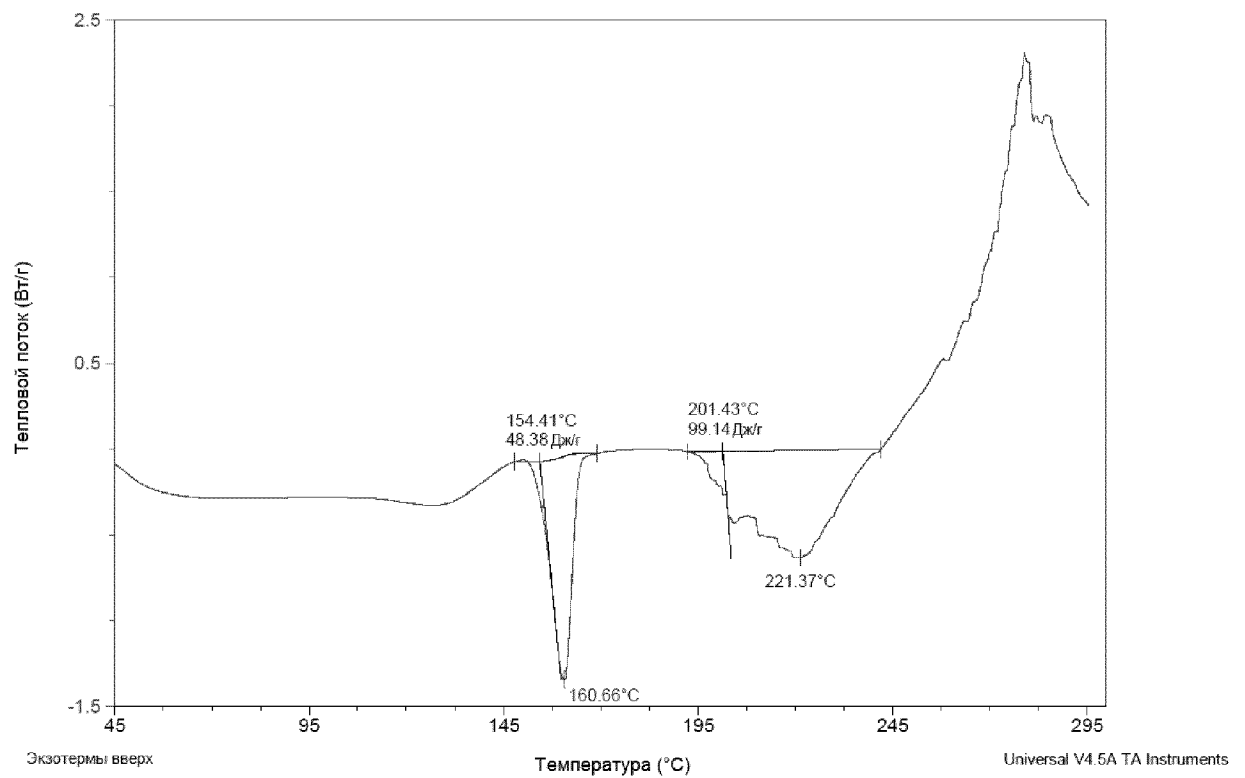


Фиг. 45

Размер: 1,0000 мг
Метод: линейный

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



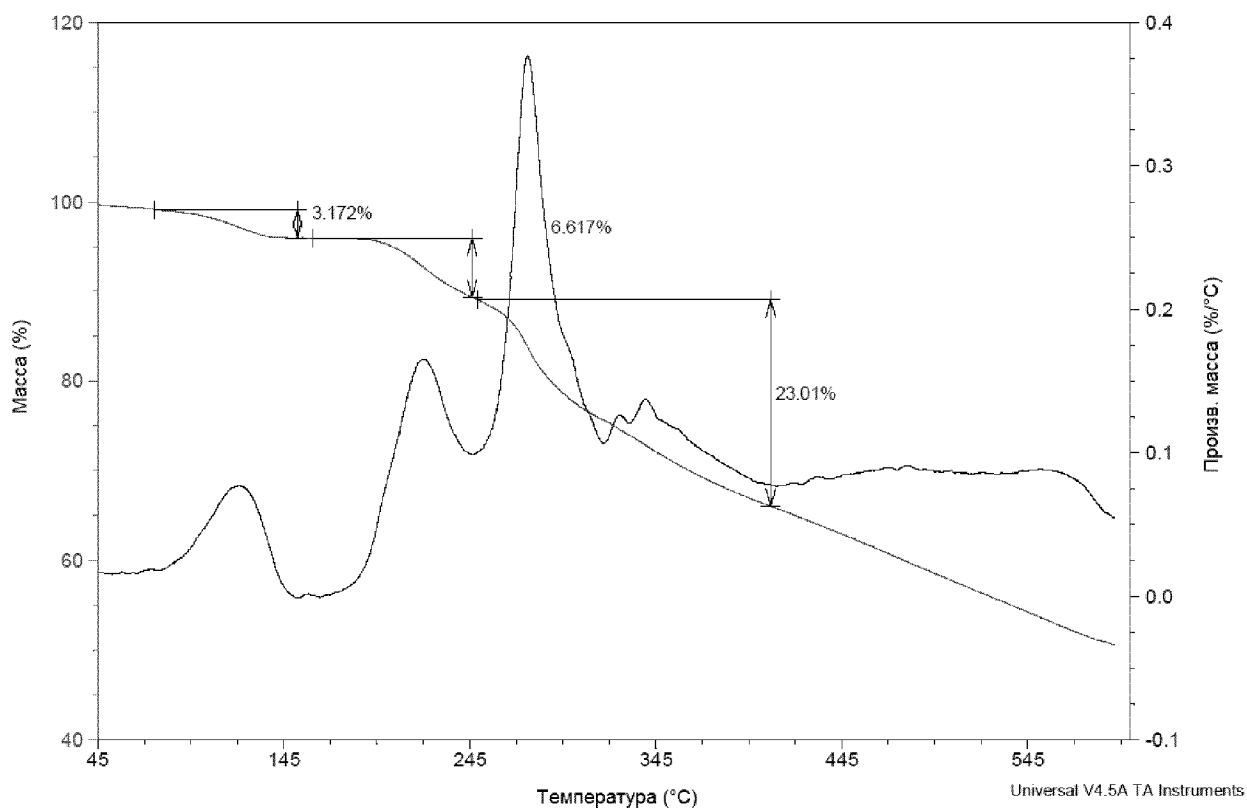
Фиг. 46

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

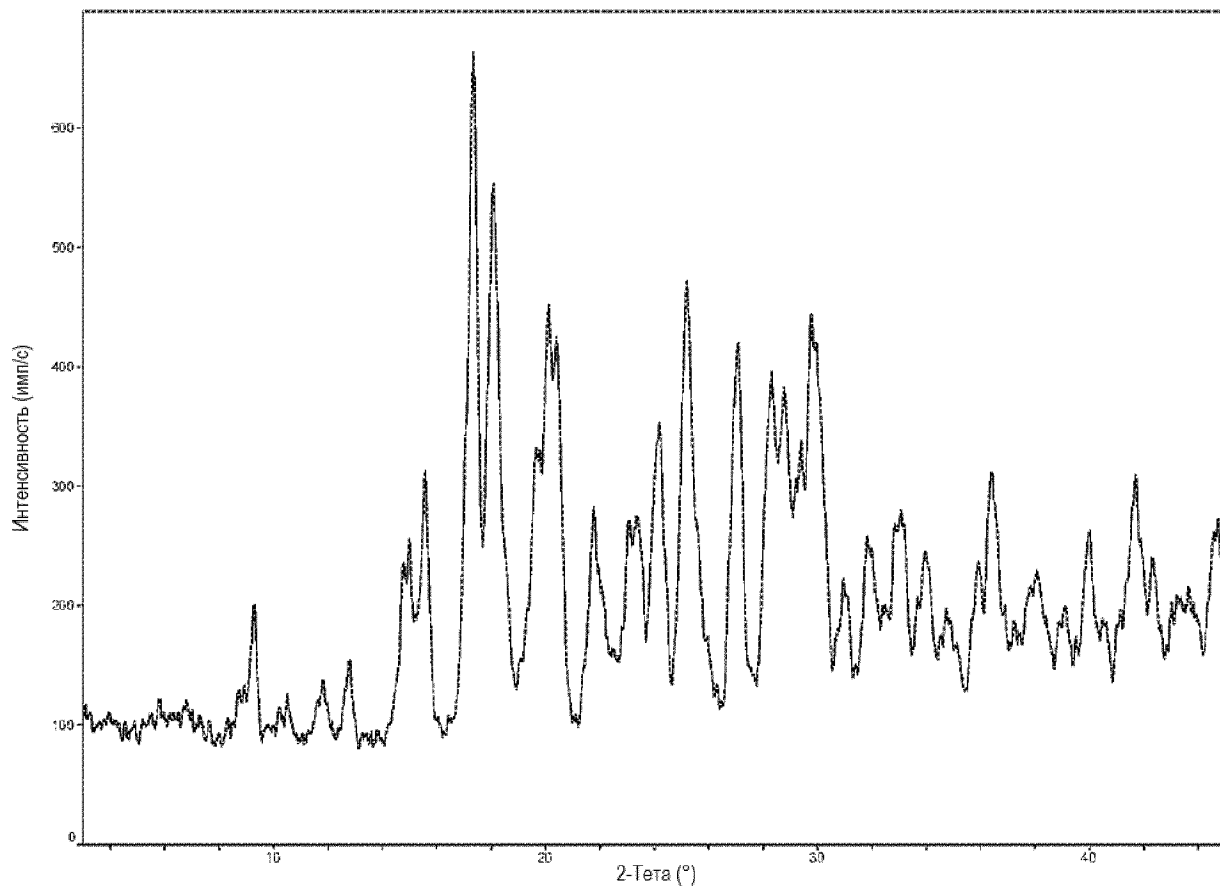
Размер: 4,2330 мг
Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

ТГА

Прибор: TGA Q500 V20.13 Build 39



Фиг. 47

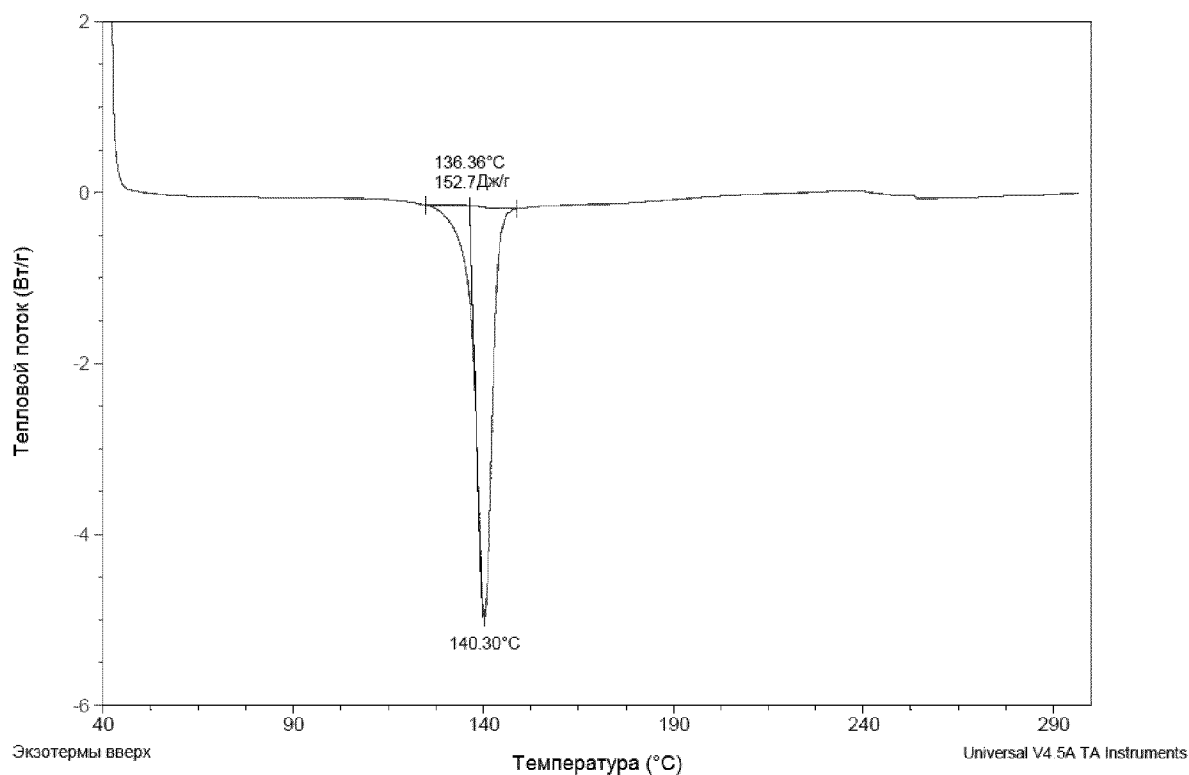
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Фиг. 48

Размер: 1,7300 мг
Метод: линейный, 10 °C в минуту до 300 °C

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



Фиг. 49

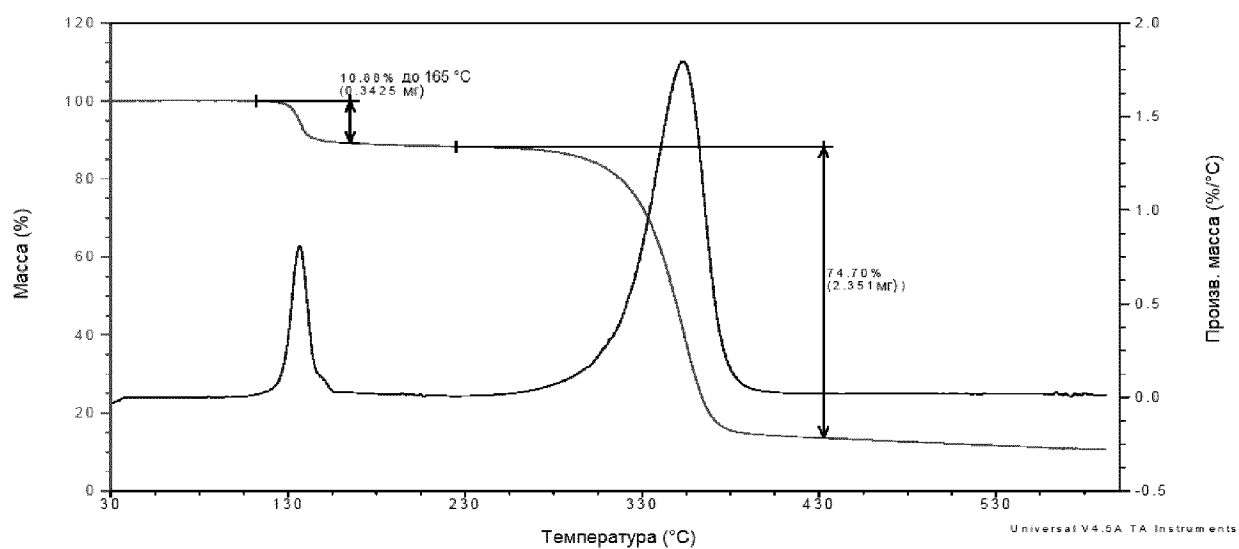
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 3,1470 мг

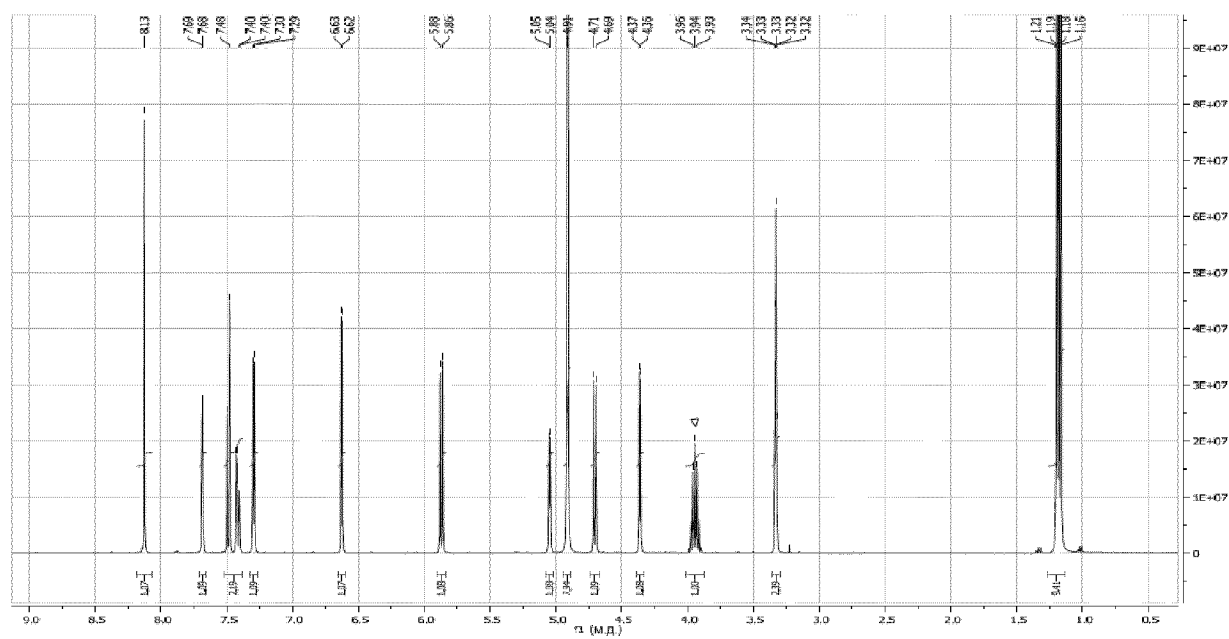
Метод: линейный, 20 °C в минуту до 600 °C

ТГА

Прибор: TGA Q 500 V 20.13 Build 39

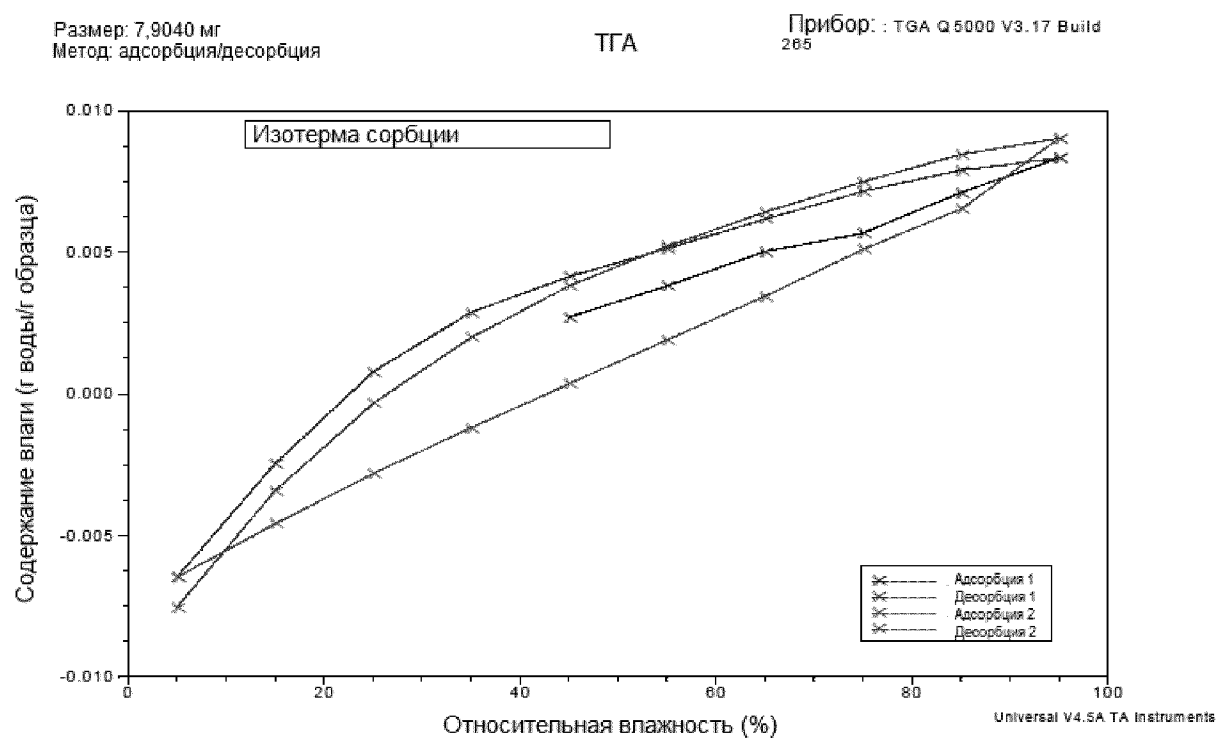
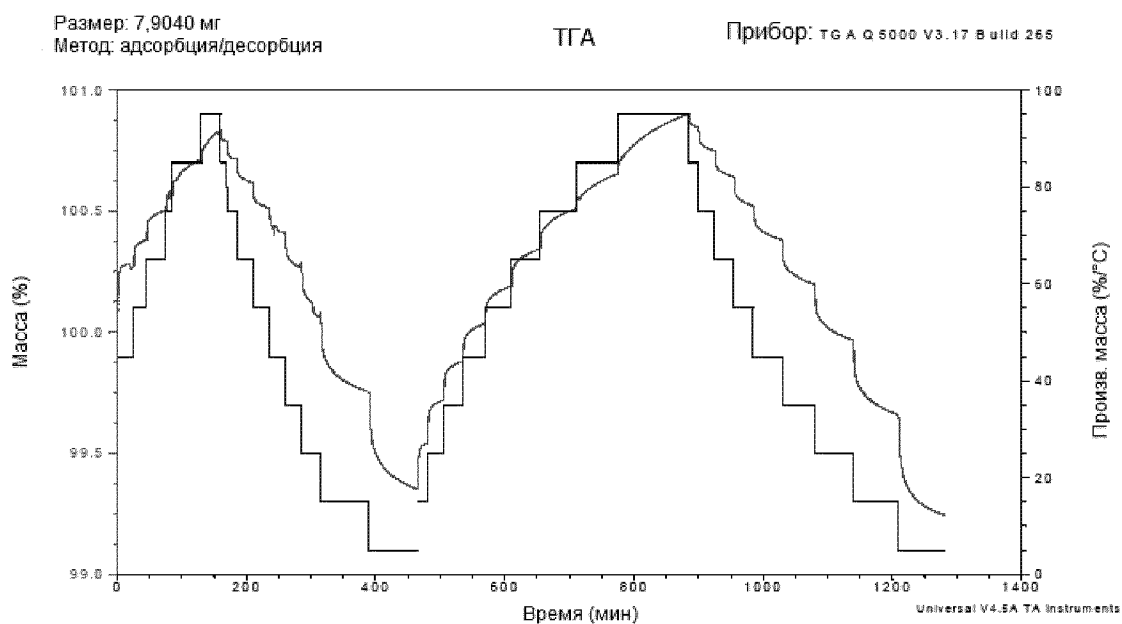


Фиг. 50



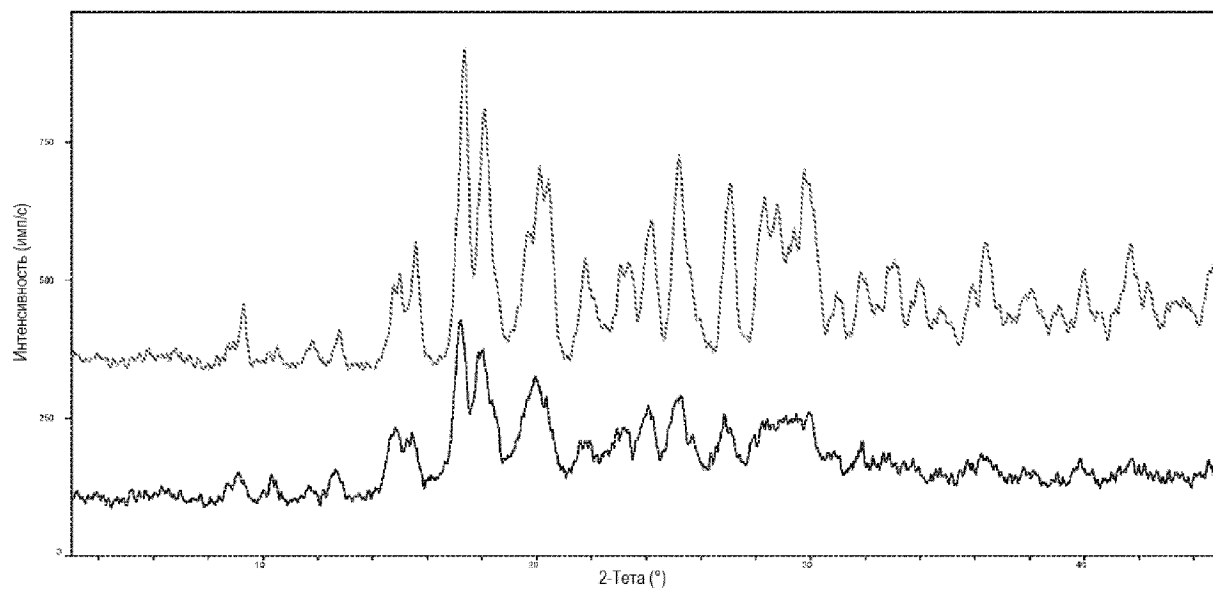
Фиг. 51

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

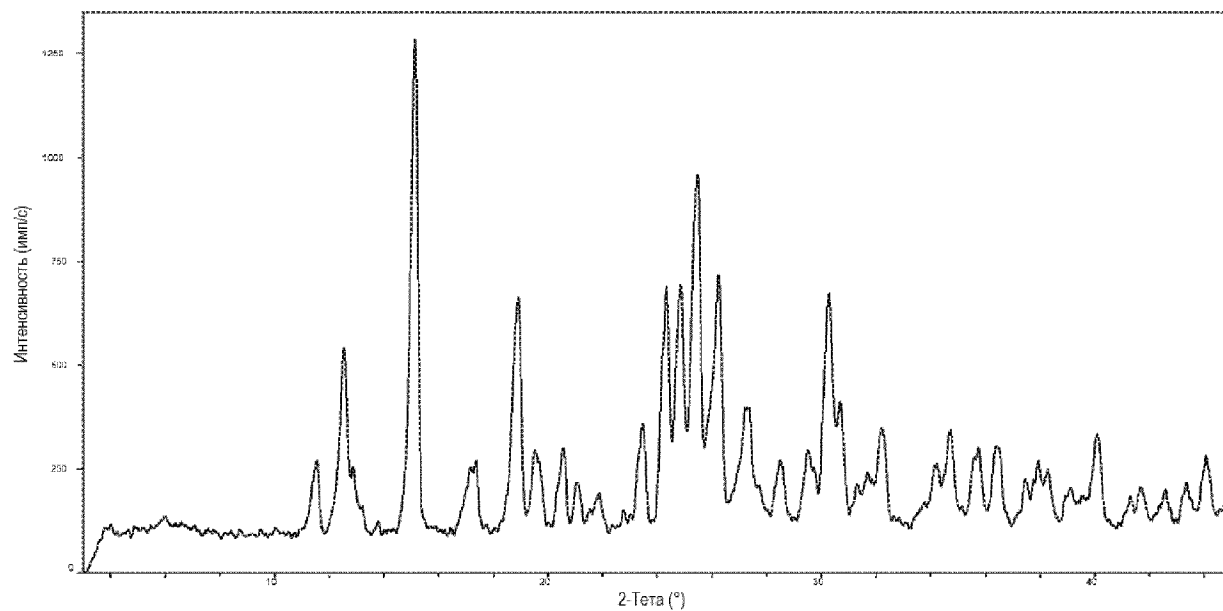


Фиг. 52

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)



Фиг. 53



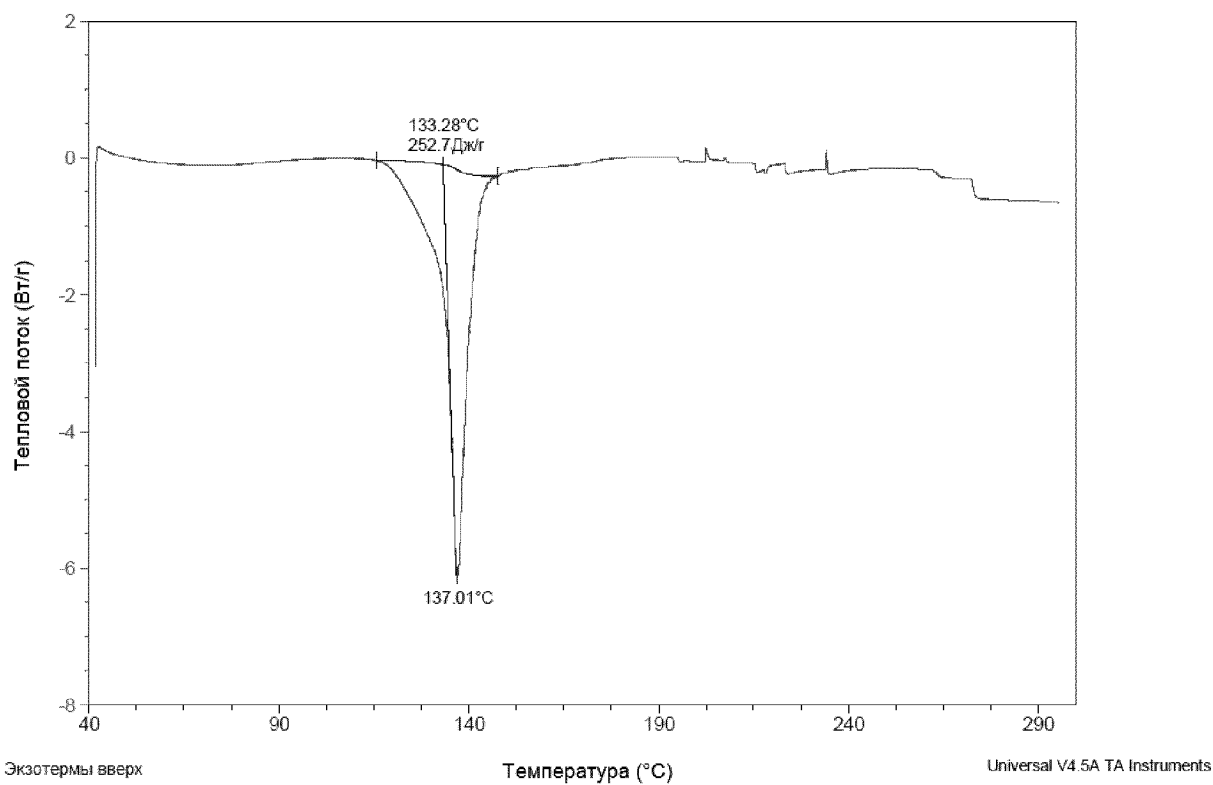
Фиг. 54

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

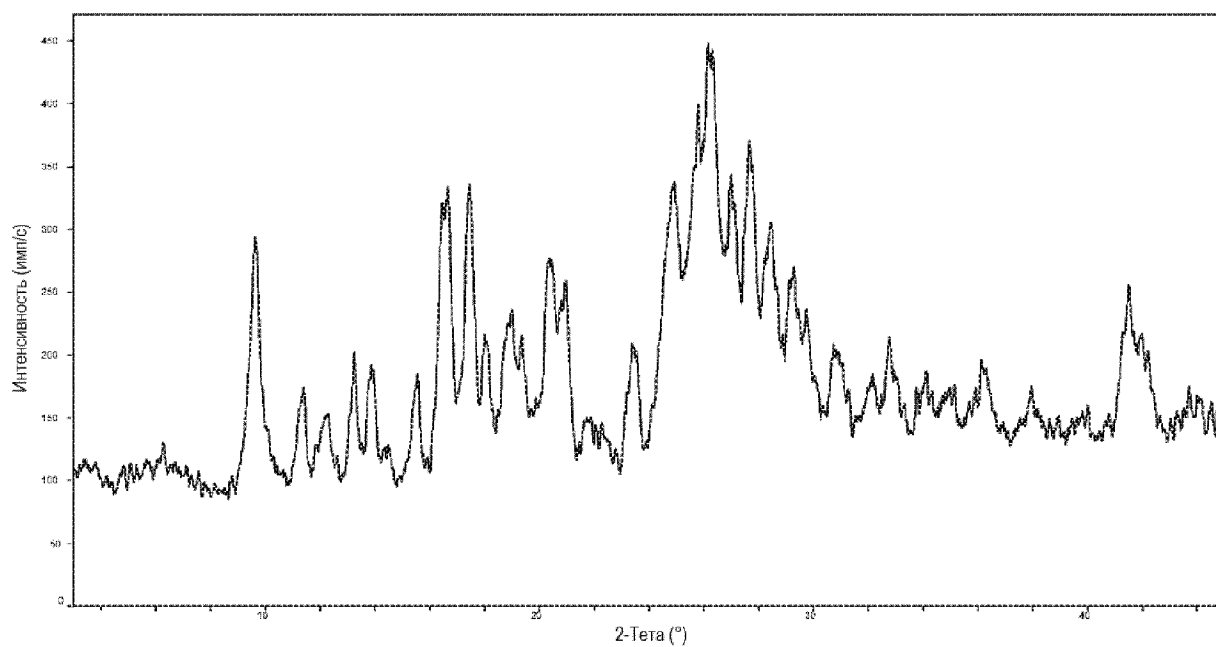
Размер: 1,4200 мг
Метод: линейный, 10 °C в минуту до 300 °C

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124.



Фиг. 55



Фиг. 56

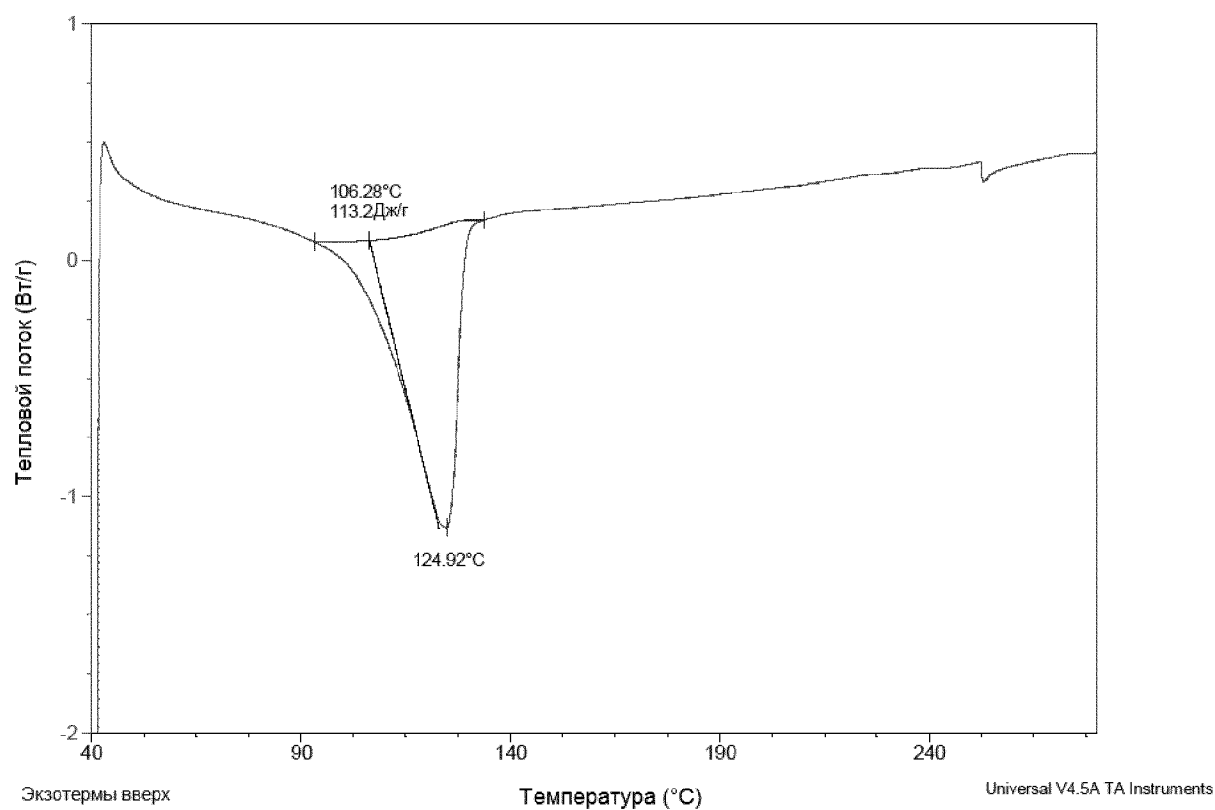
СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 1,5700 мг

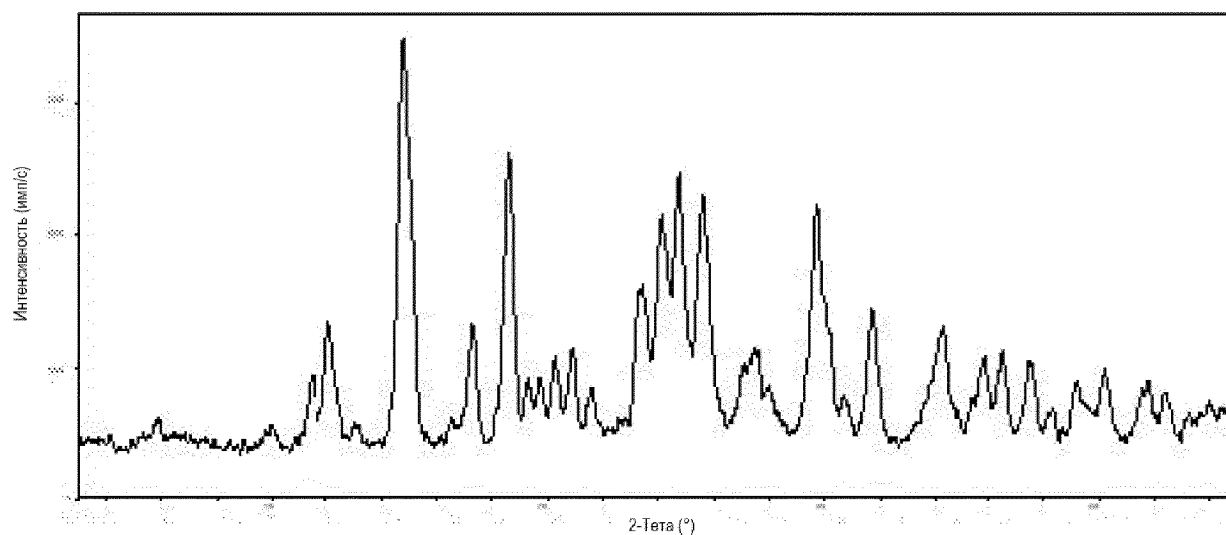
Метод: линейный, 10 °C в минуту до 300 °C

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



Фиг. 57



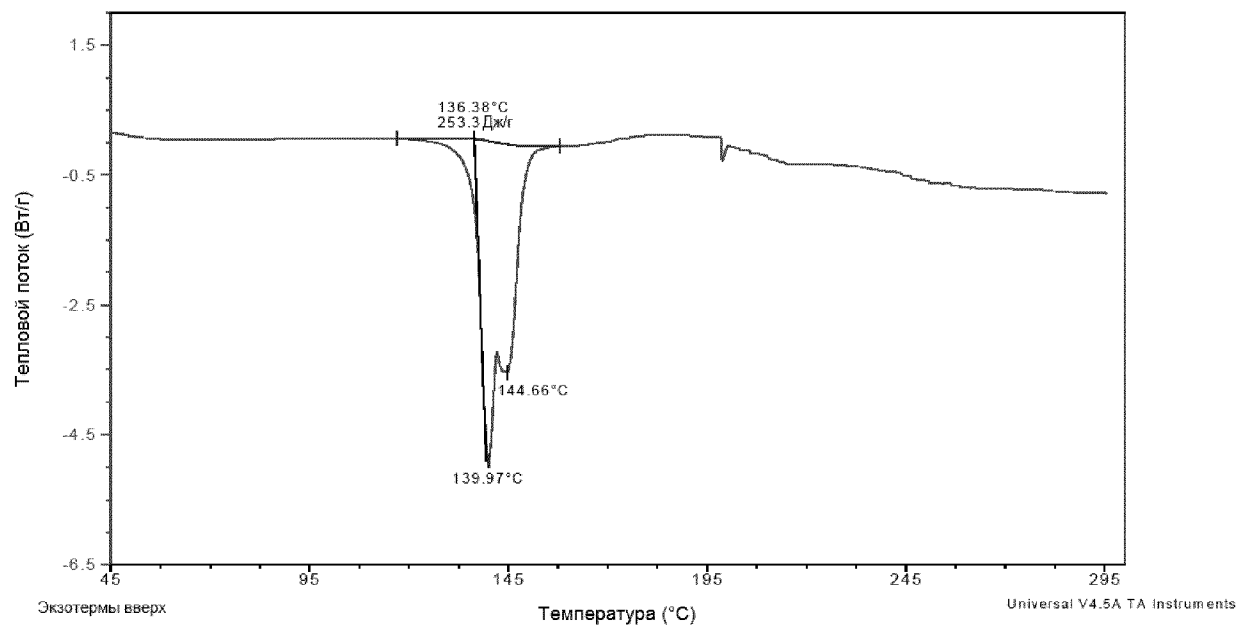
Фиг. 58

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

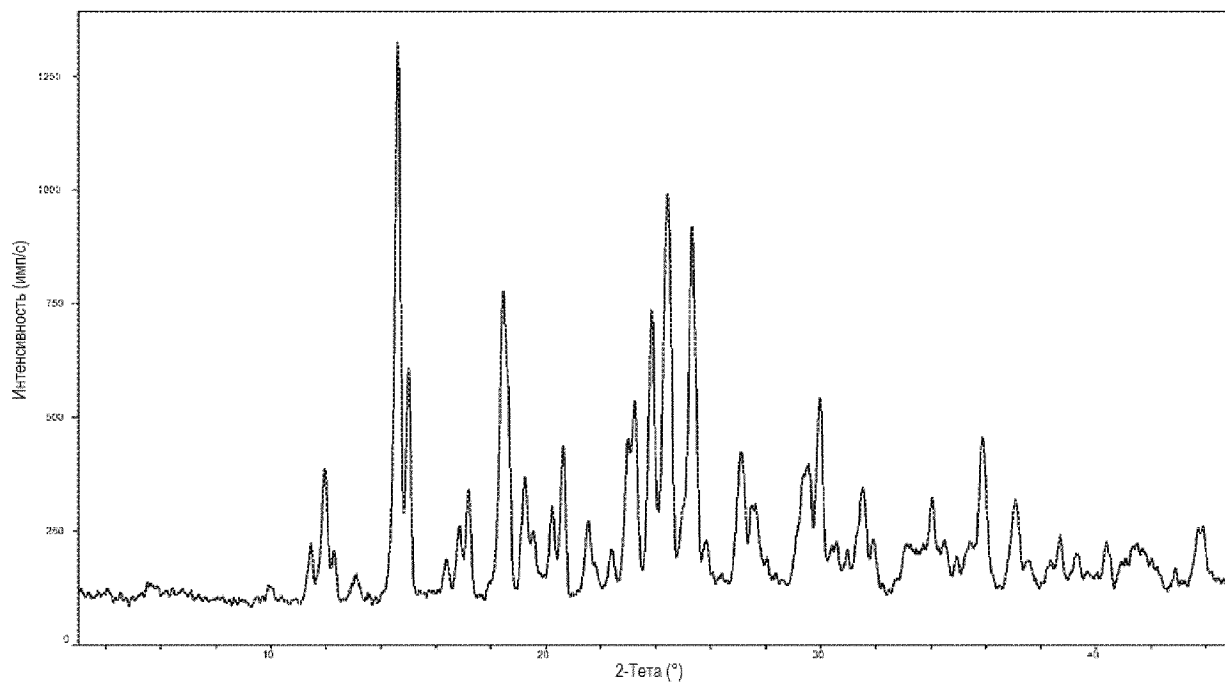
Размер: 1,5200 мг
Метод: линейный, 10 °C в минуту до 300 °C

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



Фиг. 59



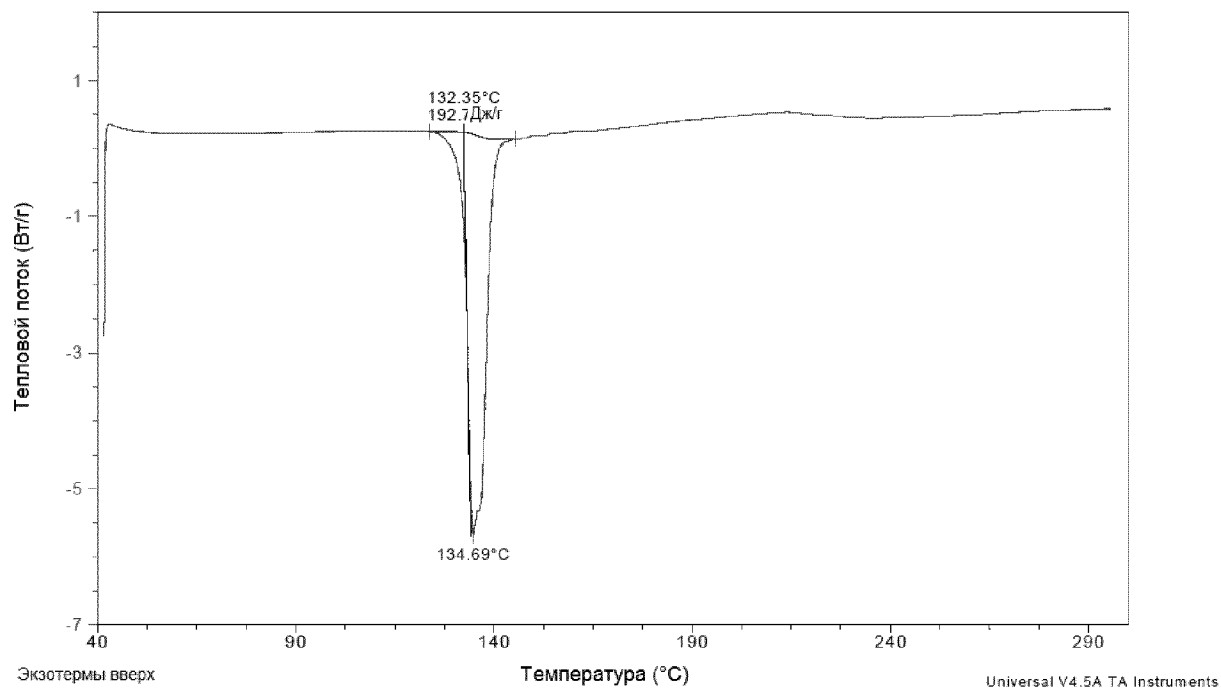
Фиг. 60

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

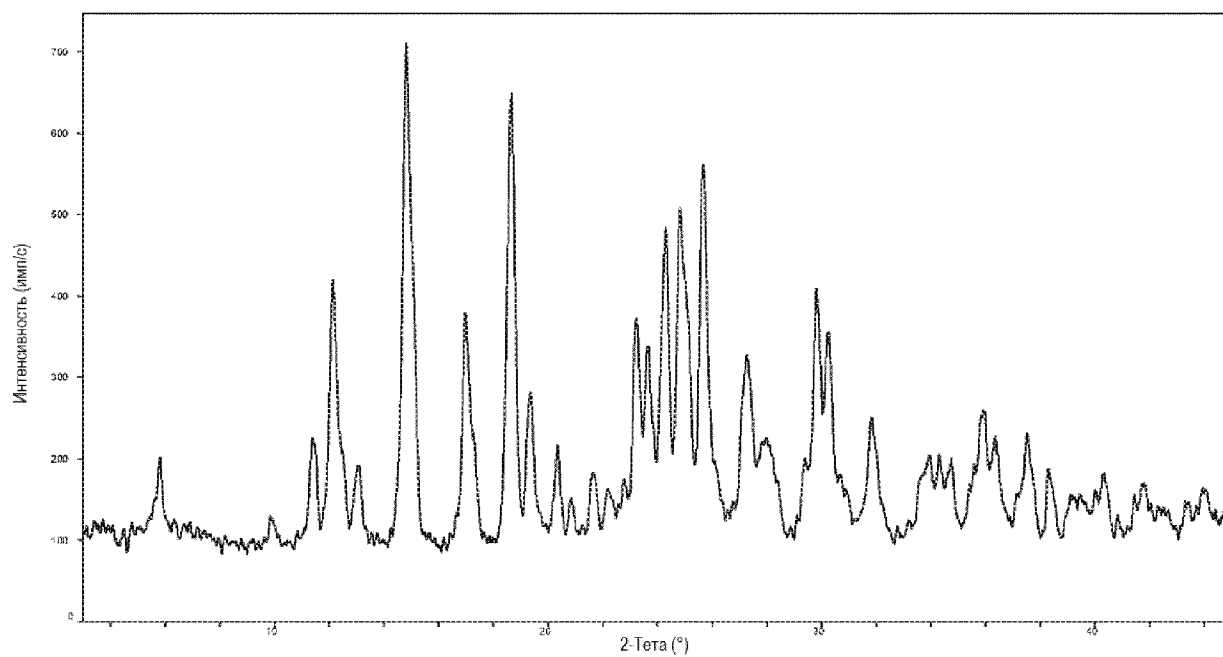
Размер: 1,5700 мг
Метод: линейный, 10 °С в минуту до 300 °С

ДСК

Прибор: DSC Q200 V24.11 Build 124



Фиг. 61



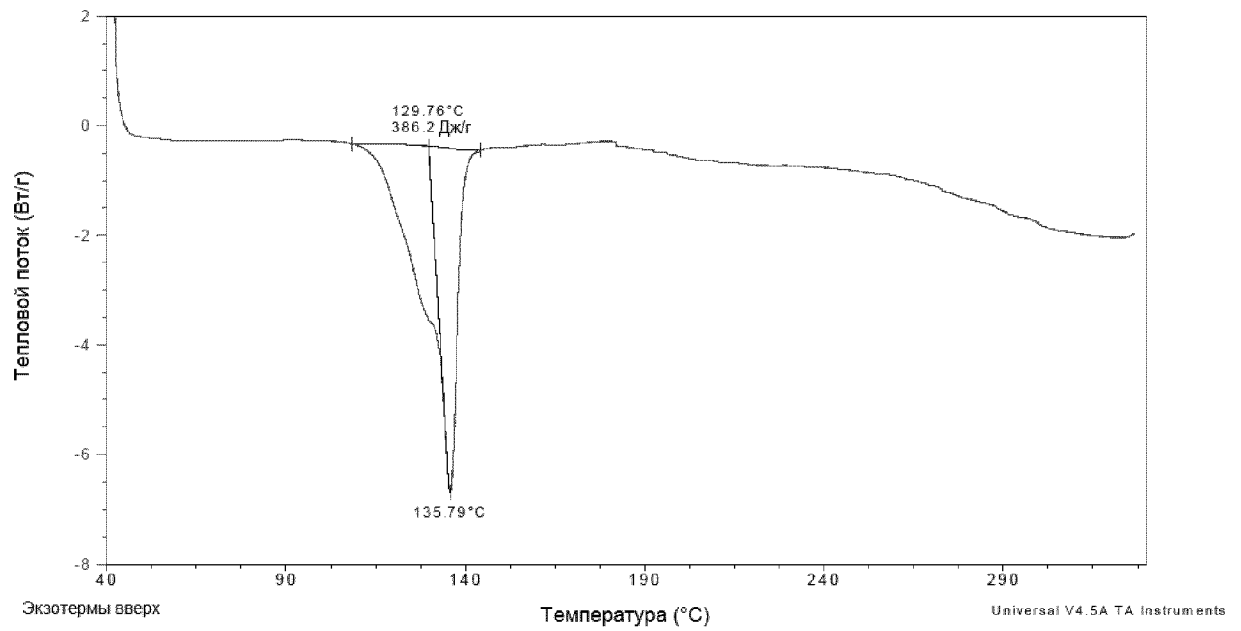
Фиг. 62

СЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР
ПРОТЕИН-АРГИНИН-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 5 (PRMT5)

Размер: 1,8500 мг
Метод: линейный, 10 °С в минуту до 300 °С

ДСК

Прибор: DSC Q 200 V 24.11 Build 124



Фиг. 63