

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202192786 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.01.11

(51) Int. Cl. C07D 409/02 (2006.01)  
C07D 409/06 (2006.01)  
C07D 231/12 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.04.10

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ (Е)-3-[2-(2-ТИЕНИЛ)ВИНИЛ]-1Н-ПИРАЗОЛА

(31) 62/832,519

(72) Изобретатель:

(32) 2019.04.11

Ли Ань-Ху, Сакилам Сатиш Кумар,  
Лим Донг Сунг (US)

(33) US

(86) PCT/US2020/027710

(74) Представитель:

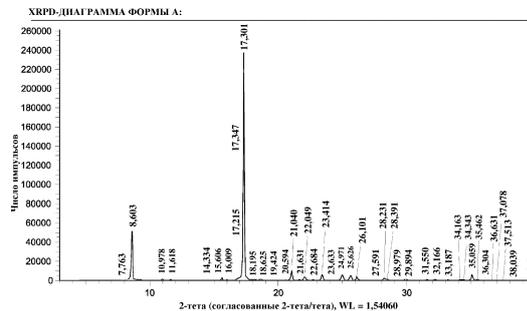
(87) WO 2020/210657 2020.10.15

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ЭНДЖИОН БАЙОМЕДИКА КОРП.  
(US)

(57) В настоящем изобретении предусмотрены твердые формы (Е)-3-[2-(2-тиенил)винил]-1Н-пиразола, композиции на их основе, а также способы их получения и применения.



202192786  
A1

202192786  
A1

**ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ (E)-3-[2-(2-ТИЕНИЛ)ВИНИЛ]-1Н-ПИРАЗОЛА  
РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

**[0001]** Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США № 62/832519, поданной 11 апреля 2019 г., полное содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

**ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

**[0002]** Рассеивающий фактор (SF; также известный как фактор роста гепатоцитов (HGF) и далее в данном документе сокращенно именуемый как HGF/SF) представляет собой плеiotропный фактор роста, который стимулирует рост клеток, подвижность клеток, морфогенез и ангиогенез. HGF/SF вырабатывается в виде неактивного мономера (~ 100 кДа), который посредством протеолиза превращается в его активную форму. Активный HGF/SF представляет собой гепаринсвязывающий гетеродимерный белок, состоящий из  $\alpha$ -цепи размером 62 кДа и  $\beta$ -цепи размером 34 кДа. HGF/SF является сильным митогеном для паренхиматозных клеток печени, эпителиальных и эндотелиальных клеток (Matsumoto, K, and Nakamura, T., 1997, Hepatocyte growth factor (HGF) as a tissue organizer for organogenesis and regeneration. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239, 639-44; Boros, P. and Miller, C.M., 1995, Hepatocyte growth factor: a multifunctional cytokine. *Lancet* 345, 293-5). Он стимулирует рост эндотелиальных клеток, а также выступает в качестве фактора выживания, противодействующего гибели эндотелиальных клеток (Morishita, R, Nakamura, S, Nakamura, Y, Aoki, M, Moriguchi, A, Kida, I, Yo, Y, Matsumoto, K, Nakamura, T, Higaki, J, Ogihara, T, 1997, Potential role of an endothelium-specific growth factor, hepatocyte growth factor, on endothelial damage in diabetes. *Diabetes* 46:138-42). HGF/SF, синтезируемый и секретируемый гладкомышечными клетками сосудов, стимулирует пролиферацию, миграцию эндотелиальных клеток и их дифференцировку в капилляроподобные трубки *in vitro* (Grant, D.S, Kleinman, H.K., Goldberg, I.D., Bhargava, M.M., Nickoloff, B.J., Kinsella, J.L., Polverini, P., Rosen, E.M., 1993, Scatter factor induces blood vessel formation *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 90:1937-41; Morishita, R., Nakamura, S., Hayashi, S., Taniyama, Y., Moriguchi, A., Nagano, T., Taiji, M., Noguchi, H., Takeshita, S., Matsumoto, K., Nakamura, T., Higaki, J., Ogihara, T., 1999, Therapeutic angiogenesis induced by human recombinant hepatocyte growth factor in rabbit hind limb ischemia model as cytokine supplement therapy. *Hypertension* 33:1379-84). Имплантаты, содержащие HGF/SF, в подкожной жировой клетчатке мыши и роговице крысы индуцируют рост новых кровеносных сосудов из окружающей ткани. Белок HGF/SF экспрессируется в участках неоваскуляризации, в том числе в опухолях (Jeffers, M., Rong, S., Woude, G.F., 1996, Hepatocyte growth factor/scatter factor-Met signaling in tumorigenicity and invasion/metastasis. *J. Mol. Med.* 74:505-13; Moriyama, T., Kataoka, H., Koono, M., Wakisaka, S., 1999, Expression of hepatocyte growth factor/scatter factor and its receptor c-met in brain tumors: evidence for a role in progression of astrocytic tumors *Int. J. Mol. Med.* 3:531-

б). Эти полученные данные свидетельствуют о том, что HGF/SF играет значительную роль в формировании и репарации кровеносных сосудов в физиологических и патологических условиях.

[0003] Все документы, цитируемые в настоящей заявке, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Цитирование любого литературного источника в данном документе не должно толковаться как признание того, что такой литературный источник доступен в качестве "предшествующего уровня техники" для настоящей заявки.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ**

[0004] Полиморфы, сольваты и соли различных лекарственных средств были описаны в литературе как придающие лекарственным средствам новые свойства. Небольшие органические молекулы лекарственных средств имеют тенденцию к самосборке в различные полиморфные формы в зависимости от среды, которая управляет самосборкой. Эффекты, опосредованные теплом и растворителем, также могут приводить к изменениям, при которых одна полиморфная форма превращается в другую.

[0005] Чтобы гарантировать, что конечный продукт находится в его предпочтительной полиморфной форме, при разработке процесса производства лекарственных средств требуется идентификация того, какая полиморфная форма или формы являются наиболее стабильными при каждом условии, представляющем интерес, а также процессов, которые приводят к изменениям полиморфной формы. Различные полиморфные формы активного фармацевтического ингредиента (API) могут приводить к изменению растворимости, скорости растворения, фармакокинетических свойств лекарственного средства и в конечном счете его биодоступности и эффективности у пациентов.

[0006] Новые твердые формы по настоящему изобретению и композиции на их основе применимы для лечения и/или предупреждения состояний или заболеваний, при которых активность HGF/SF является желательной. В целом, эти твердые формы и фармацевтически приемлемые композиции на их основе применимы для лечения или уменьшения тяжести множества заболеваний или нарушений, как подробно описано в данном документе.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

[0007] На **фиг. 1** представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) твердой формы А. [0008] На **фиг. 2** представлена термограмма твердой формы А, полученная с помощью дифференциального сканирующего калориметра (DSC).

[0009] На **фиг. 3** представлена еще одна DSC-термограмма твердой формы А.

[0010] На **фиг. 4** представлена дополнительная DSC-термограмма твердой формы А.

[0011] На **фиг. 5** представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) твердой формы А.

[0012] На **фиг. 6** представлена еще одна TGA-кривая твердой формы А.

[0013] На **фиг. 7** представлена дополнительная TGA-кривая твердой формы А.

[0014] На **фиг. 8** представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) смеси твердой формы А и твердой формы С.

[0015] На **фиг. 9** представлена термограмма смеси твердой формы А и твердой формы С, полученная с помощью дифференциального сканирующего калориметра (DSC).

[0016] На **фиг. 10** представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) смеси твердой формы А и твердой формы С.

[0017] На **фиг. 11** представлена диаграмма порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) смеси твердой формы А и твердой формы D.

[0018] На **фиг. 12** представлена термограмма смеси твердой формы А и твердой формы D, полученная с помощью дифференциального сканирующего калориметра (DSC).

[0019] На **фиг. 13** представлена кривая термогравиметрического анализа (TGA) смеси твердой формы А и твердой формы D.

[0020] На **фиг. 14** представлена XRPD-диаграмма соединения **1** партии I. [0021] На **фиг. 15** представлена TGA-кривая соединения **1** партии I.

[0022] На **фиг. 16** представлена DSC-термограмма соединения **1** партии I.

[0023] На **фиг. 17** представлена XRPD-диаграмма формы А соединения **1**, рассчитанная на основе данных рентгеновской дифракции на монокристаллах.

[0024] На **фиг. 18** представлена XRPD-диаграмма формы А соединения **1**. [0025] На **фиг. 19** представлена TGA-кривая формы А соединения **1**.

[0026] На **фиг. 20** представлена DSC-термограмма формы А соединения **1**.

[0027] На **фиг. 21** представлено сравнение XRPD-диаграмм для соединения **1** партии I и формы А соединения **1**.

[0028] На **фиг. 22** представлена XRPD-диаграмма формы С соединения **1**, рассчитанная на основе данных рентгеновской дифракции на монокристаллах.

[0029] На **фиг. 23** представлена XRPD-диаграмма формы С соединения **1**.

[0030] На **фиг. 24** представлена TGA-кривая формы С соединения **1**.

[0031] На **фиг. 25** представлена DSC-термограмма формы С соединения **1**.

[0032] На **фиг. 26** представлена XRPD-диаграмма формы D соединения **1**, рассчитанная на основе данных рентгеновской дифракции на монокристаллах.

[0033] На **фиг. 27** представлена XRPD-диаграмма формы D соединения **1**. [0034] На **фиг. 28** представлена TGA-кривая формы D соединения **1**. [0035] На **фиг. 29** представлена DSC-термограмма формы D соединения **1**.

[0036] На **фиг. 30** представлена диаграмма динамической сорбции паров (DVS) для формы А соединения **1**.

[0037] На **фиг. 31** представлена диаграмма динамической сорбции паров (DVS) для формы С соединения **1**.

[0038] На **фиг. 32** представлена диаграмма динамической сорбции паров (DVS) для формы D соединения **1**.

[0039] На **фиг. 33** представлены XRPD-диаграммы, собранные на материалах,

восстановленных после DVS (**a**: форма A (расчетный график); **b**: форма A после DVS; **c**: форма C после DVS; **d**: форма D после DVS). **[0040]** На **фиг. 34** представлены результаты XRPD в экспериментах с суспензией (**a**: форма A (расчетный график); **b**: форма A после суспендирования в IPA при к. т. в течение 3 дней; **c**: форма C после суспендирования в IPA при к. т. в течение 3 дней; **d**: форма D после суспендирования в IPA при к. т. в течение 3 дней).

**[0041]** На **фиг. 35** представлены результаты XRPD в конкурентных экспериментах с суспензией (**a**: форма A (расчетный график); **b**: форма A+C после суспендирования в IPA при к. т. в течение 3 дней; **c**: форма A+D после суспендирования в IPA при к. т. в течение 3 дней; **d**: форма C+D после суспендирования в IPA при к. т. в течение 3 дней). **[0042]** На **фиг. 36** представлены результаты XRPD в исследованиях стабильности формы A (**a**: форма A (расчетный график); **b**: форма A после хранения в течение 4 недель при 20°C; **c**: форма A после хранения в течение 4 недель при 25°C/60% RH; **d**: форма A после хранения в течение 4 недель при 40°C/75% RH).

**[0043]** На **фиг. 37** представлены результаты XRPD в исследованиях стабильности формы C (**a**: форма A (расчетный график); **b**: форма C (расчетный график); **c**: форма C после хранения в течение 4 недель при 20°C; **d**: форма C после хранения в течение 4 недель при 25°C/60% RH; **e**: форма C после хранения в течение 4 недель при 40°C/75% RH).

**[0044]** На **фиг. 38** представлены результаты XRPD в исследованиях стабильности формы D (**a**: форма A (расчетный график); **b**: форма D (расчетный график); **c**: форма D после хранения в течение 4 недель при 20°C; **d**: форма D после хранения в течение 4 недель при 25°C/60% RH; **e**: форма D после хранения в течение 4 недель при 40°C/75% RH).

**[0045]** На **фиг. 39** представлены результаты XRPD в исследованиях UV-стабильности формы A (**a**: форма A (расчетный график); **b**: форма A после хранения в течение 1 недели при 365 нм; **c**: форма A после хранения в течение 1 недели при 254 нм).

**[0046]** На **фиг. 40** представлены результаты XRPD в исследованиях UV-стабильности формы C (**a**: форма C (расчетный график); **b**: форма C после хранения в течение 1 недели при 365 нм; **c**: форма C после хранения в течение 1 недели при 254 нм).

**[0047]** На **фиг. 41** представлены результаты XRPD в исследованиях UV-стабильности формы D (**a**: форма D (расчетный график); **b**: форма D после хранения в течение 1 недели при 365 нм; **c**: форма D после хранения в течение 1 недели при 254 нм).

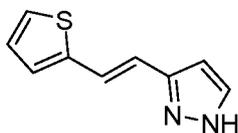
**[0048]** На **фиг. 42A** представлена картина рентгеновской кристаллографии на монокристаллах для формы A соединения **1**. Атомы N и S отмечены; неотмеченные атомы, которые не представляют собой атомы водорода, являются атомами углерода.

**[0049]** На **фиг. 42B** представлена картина рентгеновской кристаллографии на монокристаллах для формы C соединения **1**. Атомы N, S и O отмечены; неотмеченные атомы, которые не представляют собой атомы водорода, являются атомами углерода.

**[0050]** На **фиг. 42C** представлена картина рентгеновской кристаллографии на монокристаллах для формы D соединения **1**. Атомы N, S и O отмечены; неотмеченные атомы, которые не представляют собой атомы водорода, являются атомами углерода.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

**[0051]** В РСТ-заявке на патент РСТ/US2003/040917, поданной 19 декабря 2003 г. и опубликованной как WO2004/058721 15 июля 2004 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки, описаны определенные соединения, которые выступают в качестве миметиков HGF/SF. Такие соединения включают соединение **1**:



**1**

**[0052]** Синтез соединения **1** - (E)-3-[2-(2-тиенил) винил]-1H-пиразола - подробно описан в примере 7 WO2004/058721. Специалистам в данной области будет понятно, что соединение **1** имеет структуру, которая может существовать в различных таутомерных формах, включая (E)-3-[2-(2-тиенил)винил]-1H-пиразол и (E)-5-[2-(2-тиенил)винил]-1H-пиразол или любую их смесь. Более того, специалисты в данной области, читающие настоящее раскрытие, поймут, что во многих вариантах осуществления идеи, описанные в данном документе, не ограничиваются какой-либо конкретной таутомерной формой. Соответственно, подразумевается, что структура, изображенная выше для соединения **1**, включает все таутомерные формы соединения **1**, в том числе (E)-3-[2-(2-тиенил)винил]-1H-пиразол и (E)-5-[2-(2-тиенил)винил]-1H-пиразол. Соединение **1** также может именоваться как (E)-3(5)-[2-(2-тиенил)винил]-1H-пиразол.

**[0053]** Желательно получить твердую форму соединения **1**, которая по сравнению с аморфным соединением **1** придает такие характеристики, как улучшенная растворимость, стабильность, сохраняемость, простота очистки в ходе изготовления, простота обращения и/или простота составления. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрено несколько твердых форм соединения **1**.

Твердые формы соединения **1**

**[0054]** Соединение **1** может существовать в аморфной твердой форме, или в кристаллической твердой форме, или в их смеси. Кристаллические твердые формы могут существовать в одной или нескольких уникальных формах, которые могут быть сольватами, гетеросольватами, гидратами или несольватированными формами. Все такие формы рассмотрены в настоящем изобретении.

**[0055]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены одна или несколько полиморфных твердых форм соединения **1**. Используемый в данном документе термин "полиморф" относится к способности соединения существовать в виде одной или нескольких различных кристаллических структур. Например, один или несколько полиморфов могут различаться по фармацевтически значимым физическим свойствам между одной формой и другой, например, по растворимости, стабильности и гигроскопичности.

**[0056]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении

предусмотрена безводная (т. е. несольватированная) полиморфная форма соединения **1**.

**[0057]** В некоторых вариантах осуществления соединение **1** представлено в виде сольвата или гетеросольвата. Используемый в данном документе термин "сольват" относится к твердой форме со включенными в кристаллическую структуру одним или несколькими растворителями (например, водой, этиленгликолем, пропиленгликолем и т. д.) в стехиометрическом количестве. Например, сольватированный или гетеросольватированный полиморф может содержать независимо 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 и т. д. эквивалента одного или нескольких растворителей, включенных в кристаллическую решетку.

**[0058]** В некоторых вариантах осуществления соединение **1** представлено в виде гидрата. Используемый в данном документе термин "гидрат" относится к твердой форме с включенной в кристаллическую структуру водой в стехиометрическом количестве. Например, гидратированный полиморф может содержать 0,05, 0,1, 0,2, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 и т. д. эквивалента воды, включенной в кристаллическую решетку.

**[0059]** В некоторых вариантах осуществления соединение **1** представлено в виде гидрата и/или сольвата или гетеросольвата.

**[0060]** В некоторых вариантах осуществления предусмотрена кристаллическая твердая форма соединения **1**.

**[0061]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена сольватная форма соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления сольватная форма соединения **1** представляет собой этиленгликолевый сольват. В некоторых вариантах осуществления сольватная форма соединения **1** представляет собой пропиленгликолевый сольват.

**[0062]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая кристаллическую твердую форму соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая смесь двух или более кристаллических твердых форм соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая смесь одной или нескольких кристаллических твердых форм соединения **1** и аморфного соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления композиция по существу не содержит аморфное соединение **1**. Используемый в данном документе термин "по существу не содержит аморфное соединение **1**" означает, что композиция не содержит значительное количество аморфного соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 90% по весу кристаллического соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 95% по весу кристаллического соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере приблизительно 97%, приблизительно 98% или приблизительно 99% по весу кристаллического соединения **1**.

**[0063]** Соединение **1** может существовать в по меньшей мере трех различных

кристаллических твердых формах, обозначенных в данном документе как форма А, форма С и форма D.

**[0064]** Используемый в данном документе термин "приблизительно" при использовании в отношении значения градуса 2-тета относится к указанному значению  $\pm 0,2$  градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления "приблизительно" относится к указанному значению  $\pm 0,1$  градуса 2-тета.

#### Форма А

**[0065]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма соединения **1** представляет собой форму А. В некоторых вариантах осуществления форма А соединения **1** является несольватированной (например, безводной).

**[0066]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется одним или несколькими пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 8,64, приблизительно 11,04, приблизительно 17,34, приблизительно 25,06 и приблизительно 25,70 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется двумя или более пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 8,64, приблизительно 11,04, приблизительно 17,34, приблизительно 25,06 и приблизительно 25,70 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется тремя или более пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 8,64, приблизительно 11,04, приблизительно 17,34, приблизительно 25,06 и приблизительно 25,70 градуса 2-тета.

**[0067]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее XRPD-диаграмме при приблизительно 8,64, приблизительно 11,04, приблизительно 17,34, приблизительно 25,06 и приблизительно 25,70 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее XRPD-диаграмме при приблизительно 8,64, приблизительно 11,04, приблизительно 17,34, приблизительно 25,06 и приблизительно 25,70 градуса 2-тета, соответствующими межплоскостному расстоянию  $d$ , составляющему приблизительно 10,22, приблизительно 8,01, приблизительно 5,11, приблизительно 3,55 и приблизительно 3,46 ангстрема.

**[0068]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется по существу всеми пиками (при градусах 2-тета) на ее XRPD-диаграмме, необязательно соответствующими межплоскостному расстоянию  $d$  (в ангстремах), при приблизительно:

<b>2<math>\theta</math> (°)</b>	<b>Межплоскостное расстояние <math>d</math> (Å)</b>
8,64	10,22
11,04	8,01
11,67	7,57
16,06	5,51
17,34	5,11
18,27	4,85
18,69	4,74
19,49	4,55
20,66	4,30
21,09	4,21

21,70	4,09
22,10	4,02
22,76	3,90
23,46	3,79
23,74	3,74
25,06	3,55
25,70	3,46
26,12	3,41
26,32	3,38
27,64	3,23
27,78	3,21
28,31	3,15
28,49	3,13
29,04	3,07
29,95	2,98
31,59	2,83
31,82	2,81
32,25	2,77
33,22	2,69
34,21	2,62
34,42	2,60
35,08	2,56
35,53	2,52
36,33	2,47
36,70	2,45
37,16	2,42
37,65	2,39
39,02	2,31
39,60	2,27
39,81	2,26

**[0069]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется одной или несколькими из следующих характеристик:

- (i) XRPD-диаграмма по существу аналогична изображенной на фиг. 17 и/или фиг. 18;
- (ii) TGA-диаграмма по существу аналогична изображенной на фиг. 19;
- (iii) DSC-диаграмма по существу аналогична изображенной на фиг. 20; и
- (iv) точка плавления составляет приблизительно 116,42°C.

**[0070]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется одним или несколькими пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0071]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется двумя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0072]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется тремя или

более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,064 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0073]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется четырьмя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0074]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0075]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется шестью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0076]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется семью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0077]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется восемью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0078]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется девятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0079]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется десятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0080]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0081]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 15,61 и  $17,22 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0082]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 15,61 и  $26,1 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0083]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 15,61 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0084]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,22 и  $26,1 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0085]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,22 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0086]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,22, 26,1 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0087]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 15,61, 26,1 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0088]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 15,61, 17,22 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0089]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 15,61, 17,22 и  $26,1 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0090]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 15,61, 17,22, 26,1 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0091]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,30 и  $17,35 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0092]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,60, 17,30 и  $17,35 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0093]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,60, 17,22, 17,30 и  $17,35 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0094]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35 и  $21,04 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0095]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04 и  $23,41 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0096]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется XRPD-диаграммой с по существу одинаковыми пиками ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета), необязательно

соответствующими следующим межплоскостному расстоянию  $d$  ( $\pm 0,2$  ангстрема) и/или относительной интенсивности (%):

<b>Градусы 2-тета <math>\pm 0,2</math></b>	<b>Межплоскостное расстояние <math>d</math> (Å)</b>	<b>Относительная интенсивность (%)</b>
8,60	10,27	23,1
15,61	5,67	1,0
17,22	5,15	19,3
17,30	5,12	100
17,35	5,11	58,2
21,04	4,22	4,4
22,05	4,03	1,5
23,41	3,80	2,6
24,97	3,56	2,4
25,63	3,47	2,1
26,10	3,41	1,8
35,06	2,56	2,3

**[0097]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется одним или несколькими пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0098]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется двумя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[0099]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется тремя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,064 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00100]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется четырьмя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00101]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00102]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется шестью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00103]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется семью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$

градуса 2-тета.

**[00104]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется восемью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00105]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется девятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00106]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется десятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00107]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00108]** В некоторых вариантах осуществления форма А характеризуется XRPD-диаграммой с по существу одинаковыми пиками ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета), необязательно соответствующими следующим межплоскостному расстоянию  $d$  ( $\pm 0,2$  ангстрема) и/или относительной интенсивности (%):

Градусы 2-тета $\pm 0,2$	Межплоскостное расстояние $d$ (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,60	10,27	23,1
17,22	5,15	19,3
17,30	5,12	100
17,35	5,11	58,2
21,04	4,22	4,4
22,05	4,03	1,5
23,41	3,80	2,6
24,97	3,56	2,4
25,63	3,47	2,1
26,10	3,41	1,8
35,06	2,56	2,3

**[00109]** В некоторых вариантах осуществления форма А соединения **1** имеет одну или несколько из следующих характеристик:

- (i) XRPD-диаграмма по существу аналогична изображенной на фиг. 1;
- (ii) DSC-диаграмма по существу аналогичная изображенной на любой из фиг. 2, фиг. 3 или фиг. 4;
- (iii) TGA-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 5, фиг. 6 или фиг. 7; и
- (iv) точка плавления составляет приблизительно 115-120°C.

#### Форма С

**[00110]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма

соединения **1** представляет собой форму С. В некоторых вариантах осуществления форма С соединения **1** представляет собой пропиленгликолевый сольват. В некоторых вариантах осуществления форма С соединения **1** представляет собой пропиленгликолевый сольват, где соотношение соединения **1** и пропиленгликоля составляет приблизительно 2:1.

**[00111]** В некоторых вариантах осуществления форма С характеризуется одним или несколькими пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 11,88, приблизительно 17,50, приблизительно 19,08, приблизительно 21,28 и приблизительно 23,07 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С характеризуется двумя или более пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 11,88, приблизительно 17,50, приблизительно 19,08, приблизительно 21,28 и приблизительно 23,07 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С характеризуется тремя или более пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 11,88, приблизительно 17,50, приблизительно 19,08, приблизительно 21,28 и приблизительно 23,07 градуса 2-тета.

**[00112]** В некоторых вариантах осуществления форма С характеризуется пиками на ее XRPD-диаграмме при приблизительно 11,88, приблизительно 17,50, приблизительно 19,08, приблизительно 21,28 и приблизительно 23,07 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма С характеризуется пиками на ее XRPD-диаграмме при приблизительно 11,88, приблизительно 17,50, приблизительно 19,08, приблизительно 21,28 и приблизительно 23,07 градуса 2-тета, соответствующими межплоскостному расстоянию  $d$ , составляющему приблизительно 7,44, приблизительно 5,06, приблизительно 4,65, приблизительно 4,17 и приблизительно 3,85 ангстрема.

**[00113]** В некоторых вариантах осуществления форма С характеризуется по существу всеми пиками (при градусах 2-тета) на ее XRPD-диаграмме, необязательно соответствующими межплоскостному расстоянию  $d$  (в ангстремах), при приблизительно:

<b>2<math>\theta</math> (°)</b>	<b>Межплоскостное расстояние <math>d</math> (Å)</b>
6,20	14,24
11,88	7,44
12,41	7,13
14,79	5,99
15,72	5,63
17,50	5,06
17,78	4,98
19,08	4,65
19,36	4,58
21,28	4,17
21,89	4,06
23,07	3,85
23,69	3,75
23,92	3,72
24,70	3,60
24,90	3,57
25,50	3,49
25,71	3,46

26,28	3,39
27,74	3,21
28,13	3,17
29,10	3,07
29,31	3,04
29,55	3,02
30,51	2,93
31,15	2,87
31,76	2,82
32,93	2,72
33,19	2,70
33,36	2,68
34,63	2,59
35,05	2,56
35,40	2,53
35,90	2,50
36,20	2,48
36,60	2,45
37,57	2,39
37,69	2,38
38,05	2,36
38,54	2,33
38,80	2,32
39,05	2,30
39,46	2,28
39,82	2,26

**[00114]** В некоторых вариантах осуществления форма С соединения **1** имеет одну или несколько из следующих характеристик:

- (i) XRPD-диаграмма по существу аналогична изображенной на фиг. 22 и/или фиг. 23;
- (ii) TGA-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 24;
- (iii) DSC-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 25; и
- (iv) точка плавления составляет приблизительно 75,22°C.

Форма D

**[00115]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая твердая форма соединения **1** представляет собой форму D. В некоторых вариантах осуществления форма D соединения **1** представляет собой этиленгликолевый сольват. В некоторых вариантах осуществления форма D соединения **1** представляет собой этиленгликолевый сольват, где соотношение соединения **1** и этиленгликоля составляет приблизительно 2:1.

**[00116]** В некоторых вариантах осуществления форма D характеризуется одним или несколькими пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 12,28, приблизительно 15,10, приблизительно 18,06, приблизительно 21,58 и приблизительно 23,88 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D характеризуется двумя или более пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 12,28, приблизительно 15,10, приблизительно 18,06,

приблизительно 21,58 и приблизительно 23,88 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D характеризуется тремя или более пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 12,28, приблизительно 15,10, приблизительно 18,06, приблизительно 21,58 и приблизительно 23,88 градуса 2-тета.

**[00117]** В некоторых вариантах осуществления форма D характеризуется пиками на ее XRPD-диаграмме при приблизительно 12,28, приблизительно 15,10, приблизительно 18,06, приблизительно 21,58 и приблизительно 23,88 градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления форма D характеризуется пиками на ее XRPD-диаграмме при приблизительно 12,28, приблизительно 15,10, приблизительно 18,06, приблизительно 21,58 и приблизительно 23,88 градуса 2-тета, соответствующими межплоскостному расстоянию  $d$ , составляющему приблизительно 7,20, приблизительно 5,86, приблизительно 4,91, приблизительно 4,11 и приблизительно 3,72 ангстрема.

**[00118]** В некоторых вариантах осуществления форма D характеризуется по существу всеми пиками (при градусах 2-тета) на ее XRPD-диаграмме, необязательно соответствующими межплоскостному расстоянию  $d$  (в ангстремах), при приблизительно:

<b>2<math>\theta</math> (°)</b>	<b>Межплоскостное расстояние <math>d</math> (Å)</b>
6,19	14,28
12,28	7,20
12,38	7,14
15,10	5,86
15,24	5,81
16,17	5,48
17,60	5,03
18,06	4,91
18,63	4,76
19,11	4,64
19,44	4,56
20,35	4,36
21,58	4,11
21,95	4,05
22,55	3,94
23,88	3,72
24,70	3,60
24,88	3,58
25,57	3,48
25,76	3,46
26,07	3,42
26,33	3,38
26,50	3,36
26,75	3,33
26,99	3,30
27,25	3,27
28,51	3,13
28,72	3,11
29,96	2,98
30,10	2,97
30,26	2,95

30,47	2,93
30,62	2,92
30,75	2,90
31,27	2,86
31,57	2,83
31,83	2,81
31,97	2,80
32,38	2,76
32,67	2,74
33,61	2,66
33,82	2,65
34,84	2,57
35,78	2,51
36,02	2,49
36,36	2,47
36,53	2,46
36,66	2,45
37,10	2,42
37,44	2,40
37,81	2,38
38,38	2,34
38,72	2,32
39,24	2,29
39,78	2,26

**[00119]** В некоторых вариантах осуществления форма D соединения **1** имеет одну или несколько из следующих характеристик:

- (i) XRPD-диаграмма по существу аналогична изображенной на фиг. 26 и/или фиг. 27;
- (ii) TGA-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 28;
- (iii) DSC-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 29; и
- (iv) точка плавления составляет приблизительно 76,95°C.

Смеси твердых форм соединения **1**

**[00120]** В некоторых вариантах осуществления предусмотрена композиция, содержащая смесь твердых форм соединения **1**. В некоторых таких вариантах осуществления предусмотренная композиция содержит смесь формы A и по меньшей мере одной дополнительной твердой формы соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления предусмотренная композиция содержит смесь формы A и формы C. В некоторых вариантах осуществления предусмотренная композиция содержит смесь формы A и формы D.

**[00121]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы A и C в соотношении от приблизительно 98:2 до приблизительно 95:5. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы A и C в соотношении от приблизительно 95:5 до приблизительно 90:10. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы A и C в соотношении от приблизительно 90:10

до приблизительно 85:15. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и С в соотношении от приблизительно 85:15 до приблизительно 80:20. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и С в соотношении приблизительно 50:50.

**[00122]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется одним или несколькими пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00123]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется двумя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00124]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется тремя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00125]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется четырьмя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00126]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется пятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00127]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется шестью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00128]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется семью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00129]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь

формы А и формы С, характеризуется восемью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00130]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется девятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00131]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется десятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00132]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется одиннадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00133]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется двенадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00134]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется тринадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00135]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется четырнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00136]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется пятнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00137]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь

формы А и формы С, характеризуется шестнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00138]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется семнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00139]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется восемнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00140]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется девятнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00141]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется двадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00142]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется двадцатью одним или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00143]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,58, 10,97, 11,81, 14,72, 15,65, 17,32, 17,41, 17,70, 18,61, 19,02, 19,27, 21,20, 22,09, 22,97, 23,60, 24,92, 25,59, 26,20, 27,65, 30,42, 31,07, и  $35,33 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00144]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием двух пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00145]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием трех пиков на ее диаграмме порошковой

рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00146]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием четырех пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00147]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пяти пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00148]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием шести пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00149]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00150]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием одного пика на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 15,65, 17,7, 19,27, 21,2, 23,6, 35,33, 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00151]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием двух пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 15,65, 17,7, 19,27, 21,2, 23,6, 35,33, 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00152]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием трех пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 15,65, 17,7, 19,27, 21,2, 23,6, 35,33, 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00153]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием четырех пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 15,65, 17,7, 19,27, 21,2, 23,6, 35,33, 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00154]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пяти пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранных из пиков при 15,65, 17,7, 19,27, 21,2, 23,6, 35,33, 14,72, 19,02, 22,97, 24,92, 27,65, 30,42 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00155]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием шести пиков на ее диаграмме



формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,32, 17,41, 19,02, 21,20 и  $22,97 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00167]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,32, 17,41, 19,02, 21,20, 22,97 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00168]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 11,81, 17,32, 17,41, 19,02, 21,20, 22,97 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00169]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 11,81, 17,32, 17,41, 19,02, 21,20, 22,97, 26,20 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00170]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 11,81, 17,32, 17,41, 19,02, 21,20, 22,97, 26,20, 27,65 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00171]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,58, 11,81, 17,32, 17,41, 19,02, 21,20, 22,97, 26,20, 27,65 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00172]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,58, 11,81, 17,32, 17,41, 19,02, 21,20, 22,97, 25,59, 26,20, 27,65 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00173]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,58, 10,97, 11,81, 17,32, 17,41, 19,02, 21,20, 22,97, 25,59, 26,20, 27,65 и  $31,07 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00174]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С, характеризуется рентгенограммой XRPD с по существу одинаковыми пиками ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета), необязательно соответствующими следующим межплоскостному расстоянию  $d$  ( $\pm 0,2$  ангстрема) и/или относительной интенсивности (%):

<b>Градусы 2-тета <math>\pm 0,2</math></b>	<b>Межплоскостное расстояние <math>d</math> (Å)</b>	<b>Относительная интенсивность (%)</b>
8,58	10,30	4,8
10,97	8,06	3,9
11,81	7,49	9,2
14,72	6,01	3,2
15,65	5,66	3,1
17,32	5,12	18,5

17,41	5,09	14,4
17,70	5,00	2,5
18,61	4,76	2,3
19,02	4,66	17,3
19,27	4,60	2,7
21,20	4,19	100
22,09	4,02	3,6
22,97	3,87	22,2
23,60	3,77	3,1
24,92	3,57	3,2
25,59	3,48	4,0
26,20	3,40	6,9
27,65	3,22	5,2
30,42	2,94	2,5
31,07	2,88	10,2
35,33	2,54	2,3

**[00175]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы С соединения **1**, имеет одну или несколько из следующих характеристик:

- (i) XRPD-диаграмма по существу аналогична изображенной на фиг. 8;
- (ii) DSC-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 9;
- (iii) TGA-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 10;

или

(iv) точка плавления, в том числе у метастабильных форм, составляет приблизительно 68,7°C, 99,5°C и 209,4°C. **[00176]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении от приблизительно 2:98 до приблизительно 5:95. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении от приблизительно 5:95 до приблизительно 10:90. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении от приблизительно 10:90 до приблизительно 15:85. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении от приблизительно 15:85 до приблизительно 20:80. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении приблизительно 50:50.

**[00177]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении от приблизительно 98:2 до приблизительно 95:5. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении от приблизительно 95:5 до приблизительно 90:10. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении от приблизительно 90:10 до приблизительно 85:15. В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена смесь, содержащая формы А и D в соотношении от приблизительно 85:15

до приблизительно 80:20.

**[00178]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется одним или несколькими пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00179]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двумя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00180]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется тремя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00181]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется четырьмя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00182]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00183]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется шестью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00184]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется семью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34,

15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00185]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется восемью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00186]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется девятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00187]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется десятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00188]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется одиннадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00189]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двенадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00190]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется тринадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00191]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь

формы А и формы D, характеризуется четырнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00192]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пятнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00193]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется шестнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00194]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется семнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00195]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется восемнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00196]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется девятнадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00197]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-

тета.

**[00198]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью одним или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00199]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью двумя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00200]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью тремя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00201]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью четырьмя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00202]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью пятью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00203]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью шестью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00204]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью семью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99,

11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00205]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью восемью или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00206]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 12,34, 15,12, 16,15, 17,38, 17,62, 18,08, 18,67, 19,47, 21,13, 21,60, 22,22, 22,76, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69, 26,49, 28,36, 28,52, 29,98, 30,60, 31,84, 33,83, 34,44, 35,74, и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00207]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двумя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00208]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется тремя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00209]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется четырьмя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00210]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пятью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00211]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется шестью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00212]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется семью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00213]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется восемью пиками на ее диаграмме порошковой

рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00214]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется девятью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00215]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется девятью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00216]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется десятью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00217]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется одиннадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00218]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 9,99, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00219]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двумя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00220]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется тремя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00221]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется четырьмя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00222]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пятью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47,

21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00223]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется шестью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00224]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется семью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00225]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется восемью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00226]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется девятью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00227]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется десятью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00228]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется одиннадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00229]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двенадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00230]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется тринадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47,

21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00231]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется четырнадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00232]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пятнадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00233]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется шестнадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00234]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется семнадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00235]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется восемнадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00236]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется девятнадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00237]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00238]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью одним пиком на ее диаграмме

порошковой рентгеновской дифракции, выбранным из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00239]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью двумя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00240]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью тремя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00241]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью четырьмя пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00242]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется двадцатью пятью пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00243]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 9,99, 11,08, 17,62, 18,67, 19,47, 21,13, 22,22, 22,76, 23,5, 25,69, 28,36, 28,52, 29,98, 31,84, 12,34, 15,12, 16,15, 18,08, 23,91, 26,49, 30,6, 33,83, 34,44, 35,74 и  $38,77 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00244]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,38 и  $21,60 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00245]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,38, 21,60 и  $22,22 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00246]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 11,08, 17,38, 21,60 и  $22,22 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00247]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 11,08, 17,38, 21,60, 22,22 и  $23,91 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00248]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 11,08, 17,38, 21,13, 21,60, 22,22 и  $23,91 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00249]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 11,08, 17,38, 21,13, 21,60, 22,22 и  $23,91 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00250]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 11,08, 17,38, 21,13, 21,60, 22,22, 23,91 и  $25,69 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00251]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 11,08, 17,38, 21,13, 21,60, 22,22, 23,91, 25,04 и  $25,69 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00252]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 11,08, 17,38, 17,62, 21,13, 21,60, 22,22, 23,91, 25,04 и  $25,69 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00253]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 11,08, 12,34, 17,38, 17,62, 21,13, 21,60, 22,22, 23,91, 25,04 и  $25,69 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00254]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 11,08, 12,34, 17,38, 17,62, 21,13, 21,60, 22,22, 23,91, 25,04, 25,69 и  $28,52 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00255]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 11,08, 12,34, 17,38, 17,62, 21,13, 21,60, 22,22, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69 и  $28,52 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00256]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,69, 11,08, 12,34, 17,38, 17,62, 21,13, 21,60, 22,22, 23,50, 23,91, 25,04, 25,69 и  $28,52, 31,84 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

**[00257]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D, характеризуется рентгенограммой XRPD с по существу одинаковыми пиками ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета), необязательно соответствующими следующим межплоскостному расстоянию  $d$  ( $\pm 0,2$  ангстрема) и/или относительной интенсивности (%):

Градусы 2- тета ± 0,2	Межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,69	10,17	24,3
9,99	8,85	2,0
11,08	7,98	60,8
12,34	7,17	11,0
15,12	5,85	4,1
16,15	5,48	2,7
17,38	5,10	100
17,62	5,03	11,5
18,08	4,90	4,9
18,67	4,75	6,1
19,47	4,55	5,9
21,13	4,20	34,3
21,60	4,11	84,7
22,22	4,00	74,5
22,76	3,90	2,0
23,50	3,78	7,6
23,91	3,72	34,4
25,04	3,55	11,7
25,69	3,46	16,8
26,49	3,36	5,5
28,36	3,14	5,0
28,52	3,13	8,2
29,98	2,98	5,5
30,60	2,92	5,5
31,84	2,81	7,0
33,83	2,65	2,6
34,44	2,60	2,0
35,74	2,51	2,8
38,77	2,32	3,0

**[00258]** В некоторых вариантах осуществления композиция, содержащая смесь формы А и формы D соединения **1**, имеет одну или несколько из следующих характеристик:

- (i) XRPD-диаграмма по существу аналогична изображенной на фиг. 11;
- (ii) DSC-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 12;
- (iii) TGA-диаграмма по существу аналогична изображенной на любой из фиг. 13;

или

(iv) точка плавления, в том числе у метастабильных форм, составляет приблизительно 90,0°C, 111,2°C, 123,5°C и 223,0°C.

Способы получения твердых форм соединения **1**

**[00259]** В настоящем изобретении предусмотрены способы получения (например, изготовления) различных твердых форм соединения **1**, а также композиций, содержащих смеси соединения **1** в одной или нескольких твердых формах и/или аморфной форме.

**[00260]** В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** могут быть получены путем растворения соединения **1** (например, аморфного соединения **1**,

кристаллического соединения **1** или их смеси) в подходящем растворителе, а затем обеспечения возвращения соединения **1** в твердую фазу. В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** получают путем объединения аморфного и/или кристаллического соединения **1** в подходящем растворителе в подходящих условиях и выделения твердой формы соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** получают путем растворения аморфного и/или кристаллического соединения **1** в по меньшей мере одном органическом растворителе при температуре от приблизительно  $-60^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $60^{\circ}\text{C}$  (например, от приблизительно  $25^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $45^{\circ}\text{C}$ ), а затем воздействия на смесь условий, подходящих для кристаллизации, с получением таким образом твердой формы соединения **1**. В некоторых таких вариантах осуществления условия, подходящие для кристаллизации, включают охлаждение смеси до температуры от приблизительно  $-60^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $30^{\circ}\text{C}$ .

**[00261]** В некоторых вариантах осуществления условия, подходящие для кристаллизации, включают охлаждение смеси до температуры, составляющей приблизительно  $5^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления условия, подходящие для кристаллизации, включают охлаждение смеси до температуры, составляющей приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления условия, подходящие для кристаллизации, включают охлаждение смеси до температуры, составляющей приблизительно  $20^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления условия, подходящие для кристаллизации, включают охлаждение смеси до температуры, составляющей от приблизительно  $20^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $60^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления условия, подходящие для кристаллизации, включают охлаждение смеси до температуры, составляющей от приблизительно  $-10^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления условия, подходящие для кристаллизации, включают охлаждение смеси до температуры, составляющей от приблизительно  $0^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $5^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления условия, подходящие для кристаллизации, включают охлаждение смеси до температуры, составляющей от приблизительно  $-10^{\circ}\text{C}$  до приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$ .

**[00262]** В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** получают путем кристаллизации из подходящей композиции растворителей, содержащей один или несколько растворителей. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:1 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:2 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:3 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:4 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:5 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция

растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:6 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:7 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:8 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:9 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:10 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:11 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:12 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:13 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:14 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:15 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:16 об./об. В некоторых вариантах осуществления подходящая композиция растворителей содержит два растворителя в соотношении 1:17 об./об.

**[00263]** В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** получают путем суспендирования в подходящем растворителе или композиции растворителей при подходящей температуре. В некоторых таких вариантах осуществления твердые формы соединения **1** затем выделяют путем фильтрации.

**[00264]** В некоторых вариантах осуществления форму **A** соединения **1** получают из подходящего растворителя, выбранного из метанола, этанола, ацетона, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, ацетонитрила, пропионитрила, этилацетата, тетрагидрофурана (THF), смесей этанол/уксусная кислота, ацетон/вода, THF/вода, диоксан/вода, метанол/вода, ацетонитрил/вода, 3-метил-1-бутанола, 2-метил-1-пропанола, изопропанола, изобутилацетата, изопропилацетата, толуола, н-бутилацетата, дихлорметана (DCM), метил-трет-бутилового эфира, диметилсульфоксида (DMSO), диметилформамида (DMF), уксусной кислоты, гексана, гептана, муравьиной кислоты, 2-этоксиэтанола, 1-бутанола, 2-бутанола, этилового эфира, смесей этанол/вода, DMSO/вода и толуол/гептан.

**[00265]** В некоторых вариантах осуществления форму **A** соединения **1** получают из смеси этанол/вода 9:1 об./об. В некоторых вариантах осуществления форму **A** соединения **1** получают из смеси ацетон/вода 9:1 об./об. В некоторых вариантах осуществления форму **A** соединения **1** получают из смеси THF/вода 9:1 об./об. В некоторых вариантах осуществления форму **A** соединения **1** получают из смеси 1,4-диоксан/вода 9:1 об./об. В некоторых вариантах осуществления форму **A** соединения **1** получают из смеси ацетонитрил/вода 9:1 об./об. В некоторых вариантах осуществления форму **A** соединения **1** получают из смеси DMSO/вода 9:1 об./об. В некоторых вариантах осуществления форму

А соединения **1** получают из смеси этанол/вода 9:1 об./об.

**[00266]** В некоторых вариантах осуществления форму А соединения **1** получают путем растворения соединения **1** в метаноле при подходящей температуре (например, приблизительно 50°C); и/или путем охлаждения полученного раствора до подходящей температуры (например, приблизительно 25°C); и/или путем обеспечения медленного испарения полученного раствора в течение подходящего периода времени таким образом, что образуется форма А соединения **1**.

**[00267]** В некоторых вариантах осуществления форму А соединения **1** получают путем суспендирования кристаллического соединения **1** в метаноле при подходящей температуре (например, приблизительно 25°C) в течение подходящего периода времени (например, приблизительно двух дней).

**[00268]** В некоторых вариантах осуществления форму С соединения **1** получают путем растворения соединения **1** в композиции растворителей, содержащей пропиленгликоль и метилизобутилкетон (например, в соотношении приблизительно 1:6), при подходящей температуре (например, приблизительно 50°C); и/или путем охлаждения полученного раствора до подходящей температуры (например, приблизительно -27°C) в течение подходящего периода времени (например, приблизительно двух дней).

**[00269]** В некоторых вариантах осуществления форму D соединения **1** получают путем растворения соединения **1** в композиции растворителей, содержащей этиленгликоль и метилизобутилкетон (например, в соотношении приблизительно 1:6), при подходящей температуре (например, приблизительно 50°C); и/или путем охлаждения полученного раствора до подходящей температуры (например, приблизительно -27°C) в течение подходящего периода времени (например, приблизительно двух дней). **[00270]** В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую смесь формы А и формы С соединения **1**, получают из смеси пропиленгликоль/метилизобутилкетон. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую смесь формы А и формы С соединения **1**, получают из смеси пропиленгликоль/метилизобутилкетон 1:11 об./об.

**[00271]** В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую смесь формы А и формы D соединения **1**, получают из смеси этиленгликоль/метилизобутилкетон. В некоторых вариантах осуществления композицию, содержащую смесь формы А и формы D соединения **1**, получают из смеси этиленгликоль/метилизобутилкетон 1:11 об./об.

**[00272]** В некоторых вариантах осуществления твердую форму соединения **1** получают посредством способа, описанного в примере 2.

**[00273]** В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** выпадают в осадок из раствора. В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** кристаллизуются из раствора. В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** выпадают в осадок из раствора после удаления части растворителя или его всего. В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** выпадают в осадок из раствора после резкого охлаждения. В некоторых

вариантах осуществления твердые формы соединения **1** выпадают в осадок из раствора после добавления антирастворителя.

[00274] В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** необязательно выделяют. В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** высушивают в вакууме при комнатной температуре с последующим постепенным повышением температуры. В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** собирают путем фильтрации.

[00275] В некоторых вариантах осуществления твердую форму соединения **1** получают путем превращения одной твердой формы в другую твердую форму.

#### Фармацевтические композиции

[00276] В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие твердую форму соединения **1** и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество активного ингредиента (например, твердую форму соединения **1**) вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Были описаны определенные жидкие (например, для внутривенного или внутривенного введения) и твердые (например, для перорального введения) составы соединения **1**. См., например, РСТ-заявку № РСТ/US2009/004014, поданную 9 июля 2009 г. и опубликованную как WO 2010/005580 14 января 2010 г., которая полностью включена в данный документ посредством ссылки.

[00277] Используемое в данном документе выражение "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, которое дает желаемый эффект, для достижения которого его вводят. В некоторых вариантах осуществления термин относится к количеству, которое является достаточным при введении популяции, страдающей заболеванием, нарушением и/или состоянием или восприимчивой к ним, в соответствии с терапевтическим режимом введения доз для лечения этого заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое обеспечивает снижение частоты встречаемости и/или тяжести, стабилизацию одной или нескольких характеристик и/или задержку начала проявления одного или нескольких симптомов заболевания, нарушения и/или состояния. Средним специалистам в данной области понятно, что термин "терапевтически эффективное количество" на самом деле не подразумевает достижение успешного лечения конкретного индивидуума. Терапевтически эффективное количество скорее может представлять собой такое количество, которое обеспечивает конкретный желаемый фармакологический ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, измеренное в одной или нескольких конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, нарушением или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке крови, поте, слезах, моче

и т. д.). Средним специалистам в данной области понятно, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может быть составлено и/или введено в виде одной дозы. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество может быть составлено и/или введено в виде множества доз, например, в качестве части режима введения доз.

**[00278]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит форму А соединения **1** и фармацевтически приемлемый носитель.

**[00279]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит форму С соединения **1** и фармацевтически приемлемый носитель.

**[00280]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит форму D соединения **1** и фармацевтически приемлемый носитель.

**[00281]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие смесь одной или нескольких твердых форм соединения **1** и/или аморфного соединения **1** и фармацевтически приемлемого носителя.

**[00282]** Описанные в данном документе фармацевтические композиции можно вводить субъекту любым известным способом, как, например, пероральным, парентеральным, перинеуральным, чресслизистым, чрескожным, внутримышечным, внутривенным, внутрикожным, подкожным, внутрибрюшинным, интравентрикулярным, внутричерепным или внутриопухолевым путями. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные фармацевтические композиции подходят для инъекций.

**[00283]** В некоторых вариантах осуществления предусмотренные фармацевтические композиции вводятся внутривенно и поэтому составлены в форме, подходящей для внутривенного введения, т. е. в виде жидкого препарата. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные жидкие фармацевтические композиции (например, подходящие для внутривенного введения) получают из твердой формы, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления твердая форма, описанная в данном документе, обладает желаемыми свойствами для получения жидкого состава, такими как повышенная растворимость.

**[00284]** В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,8 до приблизительно 10 мг/мл соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 0,25% до приблизительно 0,75% (вес/об.) соединения **1**. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 0,5% (вес/об.) соединения **1**.

**[00285]** В некоторых вариантах осуществления жидкую фармацевтическую композицию получают из от приблизительно 0,8 мг до приблизительно 10 мг твердой формы соединения **1** на миллилитр жидкости, используемой в композиции.

**[00286]** В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит воду. В некоторых вариантах осуществления жидкая

фармацевтическая композиция содержит физиологический раствор, буферный раствор или забуференный физиологический раствор. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит фосфатно-солевой буферный раствор. В некоторых вариантах осуществления фосфатно-солевой буферный раствор составляет от приблизительно 30% до приблизительно 50% (об./об.) жидкой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления фосфатно-солевой буферный раствор составляет приблизительно 40% (об./об.) жидкой фармацевтической композиции.

**[00287]** В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция имеет рН от приблизительно рН 5 до приблизительно рН 9. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция имеет рН от приблизительно рН 6 до приблизительно рН 8. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция имеет рН 7,4.

**[00288]** В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300) составляет от приблизительно 40% до приблизительно 60% (об./об.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300) составляет приблизительно 50% (об./об.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль 200. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль 300. В некоторых вариантах осуществления полиэтиленгликоль представляет собой полиэтиленгликоль 400.

**[00289]** В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит полисорбат. В некоторых вариантах осуществления полисорбат (например, полисорбат 80) составляет от приблизительно 5% до приблизительно 15% (об./об.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления полисорбат (например, полисорбат 80) составляет приблизительно 10% (об./об.) фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления полисорбат представляет собой полисорбат

20. В некоторых вариантах осуществления полисорбат представляет собой полисорбат 80.

**[00290]** В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300), полисорбат (например, полисорбат 80) или их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 50% (об./об.) полиэтиленгликоля 300 и приблизительно 10% (об./об.) полисорбата 80.

**[00291]** В настоящем изобретении также предусмотрены способы получения жидких фармацевтических композиций, содержащих соединение **1**. В некоторых вариантах осуществления способ включает стадии (i) получения одной или нескольких твердых форм соединения **1** и (ii) составления одной или нескольких твердых форм

соединения **1** с подходящими вспомогательными веществами с получением жидкой фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления стадия составления включает объединение одной или нескольких твердых форм соединения **1** с водным забуференным физиологическим раствором, полиэтиленгликолем (например, полиэтиленгликолем 300) и полисорбатом (например, полисорбатом 80). В некоторых вариантах осуществления стадия составления включает объединение одной или нескольких твердых форм соединения **1** с подходящими вспомогательными веществами таким образом, что жидкий состав содержит приблизительно 50% (об./об.) полиэтиленгликоля 300 и приблизительно 10% (об./об.) полисорбата 80 в водном забуференном физиологическом растворе.

**[00292]** В некоторых вариантах осуществления предусмотренные способы получения предусмотренных жидких фармацевтических композиций дополнительно включают стадию стерилизации композиции и/или одного или нескольких отдельных компонентов композиции (например, перед объединением с другими компонентами).

**[00293]** В некоторых вариантах осуществления предусмотренные фармацевтические композиции вводятся перорально и поэтому составлены в форме, подходящей для перорального введения, т. е. в виде твердого препарата. Подходящие твердые составы для перорального применения включают таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, пеллеты и т. п. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные твердые формы составлены в виде капсулы. В некоторых таких вариантах осуществления композиция содержит в дополнение к соединению **1** и фармацевтически приемлемому носителю твердую желатиновую капсулу.

**[00294]** Составы для перорального применения, содержащие любую из твердых форм по настоящему изобретению или их смеси, могут включать в себя любые традиционно применяемые формы для перорального применения, в том числе таблетки, капсулы, формы для трансбуккального применения, пастилки или леденцы. В некоторых вариантах осуществления капсулы содержат форму А, форму С или форму D соединения **1** или любую их комбинацию. Конкретную кристаллическую форму в виде капсул или таблеток также можно объединять со смесями других активных соединений и/или инертных наполнителей и/или разбавителей, таких как фармацевтически приемлемые виды крахмала (например, кукурузный, картофельный или маниоковый крахмал), сахара, искусственные подсластители, виды порошковой целлюлозы, такие как кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, виды муки, виды желатина, виды камеди и т. д.

**[00295]** Таблетированные составы могут быть получены с помощью традиционных способов прессования, влажного гранулирования или сухого гранулирования с использованием фармацевтически приемлемых разбавителей (наполнителей), связующих средств, смазывающих веществ, разрыхлителей, суспендирующих или стабилизирующих средств, в том числе без ограничения стеарата магния, стеариновой кислоты, талька, лаурилсульфата натрия, микрокристаллической целлюлозы, кальций-карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, желатина, альгиновой кислоты,

аравийской камеди, ксантановой камеди, цитрата натрия, комплексных силикатов, карбоната кальция, глицина, декстрина, сахарозы, сорбита, фосфата дикальция, сульфата кальция, лактозы, каолина, маннита, хлорида натрия, талька, видов сухого крахмала и сахарной пудры. В некоторых вариантах осуществления в качестве составов для перорального применения используются стандартные составы с замедленным или постоянным высвобождением или спансулы.

**[00296]** Иллюстративные системы вспомогательных веществ, подходящие для получения составов на основе предусмотренных твердых форм, включают один или несколько наполнителей, разрыхлителей и смазывающих веществ.

**[00297]** Компонент-наполнитель может представлять собой любой компонент-наполнитель, известный в данной области техники, в том числе без ограничения лактозу, микрокристаллическую целлюлозу, сахарозу, маннит, фосфат кальция, карбонат кальция, порошковую целлюлозу, мальтодекстрин, сорбит, крахмал или ксилит.

**[00298]** Разрыхлители, подходящие для применения в предусмотренных составах, могут быть выбраны из разрыхлителей, известных в данной области техники, в том числе прежелатинизированного крахмала и крахмалгликолята натрия. Другие применимые разрыхлители включают кроскармеллозу натрия, кросповидон, крахмал, альгиновую кислоту, альгинат натрия, глины (например, вигум или ксантановую камедь), хлопья целлюлозы, ионообменные смолы или шипучие системы, такие как системы, в которых используются пищевые кислоты (такие как лимонная кислота, винная кислота, яблочная кислота, фумаровая кислота, молочная кислота, адипиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, эриторбовая кислота, глутаминовая кислота и янтарная кислота), и щелочной карбонатный компонент (такой как бикарбонат натрия, карбонат кальция, карбонат магния, карбонат калия, карбонат аммония и т. д.). Разрыхлитель(разрыхлители), применимые в данном документе, могут составлять от приблизительно 4% до приблизительно 40% композиции по весу, предпочтительно от приблизительно 15% до приблизительно 35%, более предпочтительно от приблизительно 20% до приблизительно 35%.

**[00299]** Предусмотренные фармацевтические составы могут также содержать антиоксидант или смесь антиоксидантов, таких как аскорбиновая кислота. Другие антиоксиданты, которые можно применять, включают аскорбат и аскорбилпальмитат натрия, предпочтительно в сочетании с некоторым количеством аскорбиновой кислоты. Иллюстративный диапазон содержания антиоксиданта(антиоксидантов) составляет от приблизительно 0,5% до приблизительно 15% по весу, наиболее предпочтительно от приблизительно 0,5% до приблизительно 5% по весу.

**[00300]** В некоторых вариантах осуществления активное(активные) фармакологическое(фармакологические) средство(средства) составляют от приблизительно 0,5% до приблизительно 20% по весу конечной композиции или в некоторых вариантах осуществления от приблизительно 1% до приблизительно 5%, а покрытие или капсула составляет до приблизительно 8% по весу конечной композиции.

**[00301]** Описанные в данном документе составы можно применять в виде твердой формы, не имеющей покрытия или неинкапсулированной. В некоторых вариантах осуществления фармакологические композиции необязательно покрыты пленочным покрытием, например, состоящим от приблизительно 0,3% до приблизительно 8% по весу всей композиции. Пленочные покрытия, применимые для предусмотренных составов, известны в данной области техники и, как правило, состоят из полимера (как правило, полимера целлюлозного типа), красителя и пластификатора. Дополнительные ингредиенты, такие как смачивающие вещества, сахара, ароматизаторы, масла и смазывающие вещества, могут быть включены в составы пленочного покрытия для придания пленочному покрытию определенных характеристик. Композиции и составы, предусмотренные в данном документе, также можно объединять и обрабатывать в виде твердого вещества, а затем помещать в капсульную форму, такую как желатиновая капсула.

**[00302]** В некоторых вариантах осуществления активное соединение может быть доставлено в везикуле, в частности в липосомах (см. Langer, *Science* 249:1527-1533 (1990); Treat et al., в *Liposomes in Therapy of Infective Disease and Cancer*, Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, New York, pp. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, там же, pp. 317-327; см. в целом там же).

**[00303]** Фармацевтически приемлемые носители или разбавители хорошо известны специалистам в данной области. Носитель или разбавитель может быть твердым носителем или разбавителем для твердых составов. Твердые носители и разбавители включают без ограничения камедь, крахмал (например, кукурузный крахмал, прежелатинизированный крахмал), сахар (например, лактозу, маннит, сахарозу, декстрозу), целлюлозный материал (например, микрокристаллическую целлюлозу), акрилат (например, полиметилакрилат), карбонат кальция, оксид магния, тальк или их смеси.

**[00304]** Кроме того, предусмотренные композиции могут дополнительно содержать связующие средства (например, аравийскую камедь, кукурузный крахмал, желатин, карбомер, этилцеллюлозу, гуаровую камедь, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, повидон), разрыхлители (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновую кислоту, диоксид кремния, кроскармеллозу натрия, кросповидон, гуаровую камедь, крахмалгликолят натрия), буферы (например, трис-HCl, ацетат, фосфат) с различным pH и ионной силой, добавки, такие как альбумин или желатин, для предотвращения абсорбции на поверхностях, детергенты (например, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, соли желчных кислот), ингибиторы протеаз, поверхностно-активные вещества (например, лаурилсульфат натрия), усилители проницаемости, солюбилизующие средства (например, глицерин, полиэтиленглицерин), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, метабисульфит натрия, бутилированный гидроксианизол), стабилизаторы (например, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу), средства, повышающие вязкость (например, карбомер,

коллоидный диоксид кремния, этилцеллюлозу, гуаровую камедь), подсластители (например, аспартам, лимонную кислоту), консерванты (например, тимеросал, бензиловый спирт, парабены), смазывающие вещества (например, стеариновую кислоту, стеарат магния, полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия), средства для повышения текучести (например, коллоидный диоксид кремния), пластификаторы (например, диэтилфталат, триэтилцитрат), эмульгаторы (например, карбомер, гидроксипропилцеллюлозу, лаурилсульфат натрия), полимерные покрытия (например, поллоксамеры или поллоксамины), покрывающие и пленкообразующие средства (например, этилцеллюлозу, акрилаты, полиметакрилаты) и/или вспомогательные средства.

**[00305]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предусмотренные в данном документе, представляют собой композиции с контролируемым высвобождением, т. е. композиции, в которых соединение высвобождается в течение определенного периода времени после введения. В некоторых вариантах осуществления предусмотренные композиции представляют собой композиции с немедленным высвобождением, т. е. композицию, в которой все соединение высвобождается непосредственно после введения.

**[00306]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции можно доставлять с помощью системы с контролируемым высвобождением. Например, средство можно вводить с помощью липосом или других способов перорального введения.

**[00307]** Предусмотренные композиции могут также предусматривать включение активного материала внутрь или в состав препаратов в форме частиц полимерных соединений, таких как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, гидрогели и т. д., или в липосомы, микроэмульсии, мицеллы, однослойные или многослойные везикулы, "тени" эритроцитов или сферопласты. Такие композиции будут влиять на агрегатное состояние, растворимость, стабильность, скорость высвобождения *in vivo* и скорость выведения *in vivo*. Получение твердых фармацевтических композиций хорошо известно в данной области техники, например, посредством процессов смешивания, гранулирования или формования таблеток. Активный терапевтический ингредиент часто смешивают со вспомогательными веществами, которые являются фармацевтически приемлемыми и совместимыми с активным ингредиентом. Для перорального введения соединения или их физиологически переносимые производные, такие как соли, сложные эфиры, N-оксиды и т. п., смешивают с обычными для этой цели добавками, такими как среды-носители, стабилизаторы или инертные разбавители, и с помощью обычных способов превращают в подходящие для введения формы, такие как таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, твердые или мягкие желатиновые капсулы, водные, спиртовые или масляные растворы.

Применение соединения 1 и фармацевтических композиций на его основе

**[00308]** Соединение 1 (например, твердые формы соединения 1) или фармацевтическая композиция на его основе применимы для модулирования активности HGF/SF у пациента или в биологическом образце. В некоторых вариантах осуществления

соединение **1** (например, твердые формы соединения **1**) или фармацевтическая композиция на его основе применимы для обеспечения антифибротической и антиапоптотической активности. Соединение **1** является имитатором HGF/SF и применимо при лечении любого заболевания, нарушения или состояния, при котором может быть полезным профилактическое и/или терапевтическое введение HGF/SF.

**[00309]** В настоящем изобретении предусмотрены способы, включающие введение терапевтически эффективного количества одной или нескольких твердых форм соединения **1** субъекту, нуждающемуся в этом.

**[00310]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы, включающие (i) получение одной или нескольких твердых форм соединения **1** с получением фармацевтической композиции и (ii) введение фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

**[00311]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены способы, включающие введение фармацевтической композиции, содержащей соединение **1**, субъекту, нуждающемуся в этом, где фармацевтическая композиция была получена путем составления одной или нескольких твердых форм соединения **1** с подходящими вспомогательными веществами.

**[00312]** В настоящем изобретении также предусмотрены способы применения твердых форм соединения **1** или фармацевтической композиции на их основе для лечения или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью HGF/SF или поддающегося лечению путем модулирования активности HGF/SF.

**[00313]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, выбранного из фиброзного заболевания печени, ишемически-реперфузионного повреждения печени, инфаркта головного мозга, ишемической болезни сердца, заболевания почек и фиброза легких (легочного фиброза).

**[00314]** В некоторых вариантах осуществления способ предназначен для лечения или уменьшения тяжести заболевания или нарушения, выбранного из фиброза печени, ассоциированного с гепатитом С, гепатитом В, гепатитом дельта, хроническим алкоголизмом, неалкогольным стеатогепатитом, формами внепеченочной обструкции (камнями в желчных протоках), формами холангиопатии (первичным билиарным циррозом и склерозирующим холангитом), аутоиммунным заболеванием печени и наследственными метаболическими нарушениями (болезнью Вильсона, гемохроматозом и дефицитом альфа-1-антитрипсина); повреждения и/или ишемии органов, пересаженных тканей или трансплантатов; ишемически-реперфузионного повреждения; инсульта; цереброваскулярного заболевания; ишемии миокарда; атеросклероза; почечной недостаточности; почечного фиброза и идиопатического легочного фиброза.

**[00315]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения ран (например, ускорения заживления ран); стимуляции васкуляризации поврежденных и/или ишемизированных органа, пересаженной ткани или

трансплантата; уменьшения интенсивности ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга, сердца, печени, почек и других тканей и органов; нормализации перфузии миокарда вследствие хронической ишемии сердца или инфаркта миокарда; увеличения интенсивности формирования коллатеральных сосудов после окклюзии сосудов или в ишемизированных тканях или органах; или лечения заболевания или состояния, выбранного из фиброзных заболеваний, заболевания печени, в том числе фиброза и цирроза, фиброза легких, рентгеноконтрастной нефропатии, фиброза на фоне почечной обструкции, травмы и пересадки почки, почечной недостаточности на фоне хронического сахарного диабета и/или гипертензии и/или сахарного диабета.

**[00316]** В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** или фармацевтическая композиция на их основе применимы для лечения различных демиелинизирующих заболеваний и травматических заболеваний центральной нервной системы, таких как повреждение спинного мозга, травматическое повреждение головного мозга, рассеянный склероз, и различных наследственных нейродегенеративных заболеваний, таких как, без ограничения, формы лейкодистрофии, в том числе метакроматическая лейкодистрофия, болезнь Рефсума, адренолейкодистрофия, болезнь Краббе, фенилкетонурия, болезнь Канаван, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера и болезнь Александра.

**[00317]** В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** применимы для лечения хронического обструктивного заболевания легких, такого как эмфизема или вторичные эффекты злоупотребления табаком или курения, хронического бронхита, астмы, муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, бронхоэктаза и некоторых форм буллезных заболеваний легких.

**[00318]** В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** применимы для лечения фиброзных заболеваний соединительной ткани, таких как, без ограничения, склеродермия, системный склероз, генерализованная склеродермия, ограниченная склеродермия и послеоперационные спайки.

**[00319]** В некоторых вариантах осуществления твердые формы соединения **1** применимы для лечения мышечной дистрофии, бокового амиотрофического склероза или хронической сердечной недостаточности.

**[00320]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения или уменьшения интенсивности проявлений заболевания, состояния или нарушения со стороны почек. В некоторых вариантах осуществления заболевание, состояние или нарушение со стороны почек выбрано из травмы почки, пересадки почки, почечной недостаточности или почечного фиброза.

**[00321]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ снижения тяжести проявлений отсроченной функции трансплантата у пациента, которому была проведена пересадка почки, при этом способ включает введение пациенту твердой формы соединения **1** или фармацевтической композиции на ее основе. В некоторых вариантах осуществления пациент получил почку умершего донора.

В некоторых вариантах осуществления пациент получил почку живого донора. Снижение тяжести проявлений отсроченной функции трансплантата можно оценить по одному или нескольким из следующих критериев:

- (i) количество дней, в течение которых пациент остается зависимым от диализа;
- (ii) расчетный клиренс креатинина или почечная функция; и/или
- (iii) диурез.

**[00322]** В некоторых вариантах осуществления пациенту ранее не проводили пересадку почки. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал донорскую почку. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал почку умершего донора. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал почку живого донора.

**[00323]** В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается недостаточная почечная функция после проведения пересадки почки. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается недостаточная почечная функция в первые 12, 24, 36 или 48 часов после проведения пересадки почки. В некоторых вариантах осуществления у пациента наблюдается недостаточная почечная функция в первые 24 часа после проведения пересадки почки. В некоторых вариантах осуществления о недостаточной почечной функции свидетельствует средний диурез, составляющий менее 50 мл в час, за любые 8 часов подряд.

**[00324]** В некоторых вариантах осуществления пациенту требуется диализ в течение первых 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 дней после проведения пересадки почки.

**[00325]** В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ предупреждения острого повреждения почек после кардиохирургической операции с использованием сердечно-легочного шунтирования, при этом способ включает введение пациенту твердой формы соединения **1** или фармацевтической композиции на ее основе. **[00326]** В некоторых вариантах осуществления изобретения пациенту была проведена неэкстренная кардиохирургическая процедура, выбранная из (i) коронарного шунтирования (CABG), (ii) замены или восстановления аортального клапана с восстановлением или без восстановления корня аорты, (iii) замены или восстановления митрального, трехстворчатого или легочного клапана, (iv) комбинированной замены нескольких сердечных клапанов, (v) CABG с заменой или восстановлением аортального, митрального, трехстворчатого или легочного клапана или (vi) CABG с комбинированной заменой или восстановлением сердечного клапана.

**[00327]** В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется один или несколько из следующих факторов риска:

- (i) расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR)  $\geq 20$  и  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- (ii) расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR)  $\geq 30$  и  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;
- (iii) расчетная скорость клубочковой фильтрации (eGFR)  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;

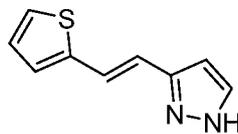
- (iv) комбинированная хирургическая операция на клапанах и коронарных артериях;
- (v) проведенная ранее кардиохирургическая операция со стернотомией;
- (vi) фракция выброса левого желудочка (LVEF) < 35% по данным инвазивной или неинвазивной диагностической визуализации сердца в течение 90 дней до хирургической операции;
- (vii) сахарный диабет, при котором требуется лечение инсулином;
- (viii) инсулинонезависимый сахарный диабет с документально подтвержденным наличием по меньшей мере умеренной (+2) протеинурии в анализе мочи;
- (ix) документально подтвержденный III или IV класс согласно NYHA в течение 1 года до хирургической операции; и/или
- (x) возраст 75 лет или старше.

**[00328]** В некоторых вариантах осуществления пациент поступил для экстренной кардиохирургической процедуры без предшествующих свидетельств наличия активного повреждения почек, что определяется по отсутствию резкого повышения уровня креатинина в сыворотке крови на > 0,3 мг/дл и/или отсутствию 50% повышения уровня креатинина в сыворотке крови между моментом скрининга и хирургической операцией.

Иллюстративные варианты осуществления

**[00329]** Следующие пронумерованные варианты осуществления, являясь неограничивающими, иллюстрируют конкретные аспекты настоящего изобретения.

1. Твердая форма соединения **1**:



**1**

2. Твердая форма согласно варианту осуществления 1, где твердая форма является кристаллической.

3. Твердая форма согласно варианту осуществления 2, где соединение **1** представляет собой сольват, гетеросольват, гидрат или несольватированную форму.

4. Твердая форма согласно варианту осуществления 2, где соединение **1** представляет собой несольватированную форму.

5. Твердая форма согласно вариантам осуществления 2 или 3, где твердая форма характеризуется одним или несколькими пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

6. Твердая форма согласно варианту осуществления 5, где твердая форма характеризуется двумя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

7. Твердая форма согласно варианту осуществления 6, где твердая форма

характеризуется тремя или более пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при 8,60, 15,61, 17,22, 17,30, 17,35, 21,04, 22,05, 23,41, 24,97, 25,63, 26,10 и  $35,06 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

8. Твердая форма согласно любому из вариантов осуществления 3-7, где твердая форма характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 17,30 и  $17,35 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

9. Твердая форма согласно любому из вариантов осуществления 3-8, где твердая форма характеризуется наличием пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при 8,60, 17,30 и  $17,35 \pm 0,2$  градуса 2-тета.

10. Твердая форма согласно любому из вариантов осуществления 3-9, где твердая форма характеризуется наличием следующих пиков на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета):

<b>Градусы 2-тета</b>
8,60
15,61
17,22
17,30
17,35
21,04
22,05
23,41
24,97
25,63
26,10
35,06

11. Твердая форма согласно любому из вариантов осуществления 3-10, где твердая форма характеризуется наличием следующих пиков ( $\pm 0,2$  градуса 2-тета), соответствующих следующему межплоскостному расстоянию  $d$  ( $\pm 0,2$ ), на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции:

<b>Градусы 2-тета</b>	<b>Межплоскостное расстояние <math>d</math> (Å)</b>
8,60	10,27
15,61	5,67
17,22	5,15
17,30	5,12
17,35	5,11
21,04	4,22
22,05	4,03
23,41	3,80
24,97	3,56
25,63	3,47
26,10	3,41
35,06	2,56

12. Твердая форма согласно любому из вариантов осуществления 3-11, где твердая форма представляет собой форму А.

13. Композиция, содержащая твердую форму согласно любому из предыдущих

вариантов осуществления.

14. Композиция согласно варианту осуществления 13, где композиция содержит по меньшей мере приблизительно 90% по весу кристаллического соединения **1**.

15. Композиция согласно варианту осуществления 14, где композиция содержит по меньшей мере приблизительно 95% по весу кристаллического соединения **1**.

16. Композиция согласно варианту осуществления 15, где композиция по существу не содержит аморфное соединение **1**.

17. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

18. Фармацевтическая композиция, полученная из твердой формы согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

19. Способ имитации активности HGF/SF у пациента, включающий стадию введения пациенту твердой формы согласно любому из вариантов осуществления 1-12, композиции согласно любому из вариантов осуществления 13-16 или фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления 17 или 18.

20. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с активностью HGF/SF или поддающегося лечению путем модулирования активности HGF/SF, включающий стадию введения пациенту твердой формы согласно любому из вариантов осуществления 1-12, композиции согласно любому из вариантов осуществления 13-16 или фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления 17 или 18.

21. Способ согласно варианту осуществления 20, где заболевание или нарушение выбрано из фиброзного заболевания печени, ишемически-реперфузионного повреждения печени, инфаркта головного мозга, ишемической болезни сердца, заболевания почек, фиброза легких, фиброза печени, ассоциированного с гепатитом С, гепатитом В, гепатитом дельта, хроническим алкоголизмом, неалкогольным стеатогепатитом, формами внепеченочной обструкции, формами холангиопатии, аутоиммунным заболеванием печени, болезнью Вильсона, гемохроматозом, дефицитом альфа-1-антитрипсина, повреждения и/или ишемии органов, пересаженных тканей или трансплантатов, ишемически-реперфузионного повреждения, инсульта, цереброваскулярного заболевания, ишемии миокарда, атеросклероза, почечной недостаточности, почечного фиброза, идиопатического легочного фиброза, ран, ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга, сердца, печени, почек и других тканей и органов, перфузии миокарда вследствие хронической ишемии сердца или инфаркта миокарда, фиброзных заболеваний, заболевания печени, в том числе фиброза и цирроза, рентгеноконтрастной нефропатии, фиброза на фоне почечной обструкции, травмы почки, почечной недостаточности на фоне хронического сахарного диабета и/или гипертензии, сахарного диабета, демиелинизирующих заболеваний, травматических заболеваний центральной нервной системы, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, рассеянного склероза, наследственных нейродегенеративных заболеваний, хронического обструктивного заболевания легких, фиброзных заболеваний соединительной ткани,

мышечной дистрофии, бокового амиотрофического склероза или хронической сердечной недостаточности.

22. Способ согласно варианту осуществления 21, где заболевание или нарушение выбрано из фиброзного заболевания печени, ишемически-реперфузионного повреждения печени, инфаркта головного мозга, ишемической болезни сердца, заболевания почек или фиброза легких.

23. Способ согласно варианту осуществления 21, где заболевание или нарушение выбрано из фиброза печени, ассоциированного с гепатитом С, гепатитом В, гепатитом дельта, хроническим алкоголизмом, неалкогольным стеатогепатитом, формами внепеченочной обструкции, формами холангиопатии, аутоиммунным заболеванием печени, болезнью Вильсона, гемохроматозом и дефицитом альфа-1-антитрипсина, повреждения и/или ишемии органов, пересаженных тканей или трансплантатов, ишемически-реперфузионного повреждения, инсульта, цереброваскулярного заболевания, ишемии миокарда, атеросклероза, почечной недостаточности, почечного фиброза или идиопатического легочного фиброза.

24. Способ согласно варианту осуществления 21, где заболевание или нарушение выбрано из демиелинизирующих заболеваний, травматических заболеваний центральной нервной системы, повреждения спинного мозга, травматического повреждения головного мозга, рассеянного склероза и наследственных нейродегенеративных заболеваний.

25. Способ согласно варианту осуществления 24, где наследственные нейродегенеративные заболевания выбраны из форм лейкодистрофии, в том числе метахроматической лейкодистрофии, болезни Рефсума, адренолейкодистрофии, болезни Краббе, фенилкетонурии, болезни Канаван, болезни Пелицеуса-Мерцбахера и болезни Александра.

26. Способ согласно варианту осуществления 21, где хроническое обструктивное заболевание легких выбрано из эмфиземы, хронического бронхита, астмы, муковисцидоза, дефицита альфа-1-антитрипсина, бронхоэктаза и буллезных заболеваний легких.

27. Способ согласно варианту осуществления 21, где фиброзные заболевания соединительной ткани выбраны из склеродермии, системного склероза, генерализованной склеродермии, ограниченной склеродермии и послеоперационных спаек.

28. Способ согласно варианту осуществления 21, где заболевание или нарушение выбрано из мышечной дистрофии, бокового амиотрофического склероза или хронической сердечной недостаточности.

29. Способ снижения тяжести проявлений отсроченной функции почечного трансплантата у пациента, которому была проведена пересадка почки, при этом способ включает введение пациенту твердой формы согласно любому из вариантов осуществления 1-12, композиции согласно любому из вариантов осуществления 13-16 или фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления 17 или 18.

30. Способ согласно варианту осуществления 19, где пациент получил почку

умершего донора.

31. Способ предупреждения острого повреждения почек после кардиохирургической операции с использованием сердечно-легочного шунтирования, при этом способ включает введение пациенту твердой формы согласно любому из вариантов осуществления 1-12, композиции согласно любому из вариантов осуществления 13-16 или фармацевтической композиции согласно вариантам осуществления 17 или 18.

32. Твердая форма соединения **1**, полученная посредством способа, описанного в данном документе.

#### ПРИМЕРЫ

**[00330]** Следующие примеры представлены для более полной иллюстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения. Однако их никоим образом не следует истолковывать как ограничивающие широкий объем настоящего изобретения.

#### ПРИМЕР 1. Синтез соединения **1**

**[00331]** Если не указано иное, исходные материалы являются коммерчески доступными либо легко доступны посредством лабораторного синтеза специалистом, достаточно знакомым с данной областью техники.

**[00332]** Как описано в WO 2004/058721, соединение **1** синтезировали согласно схеме 1.

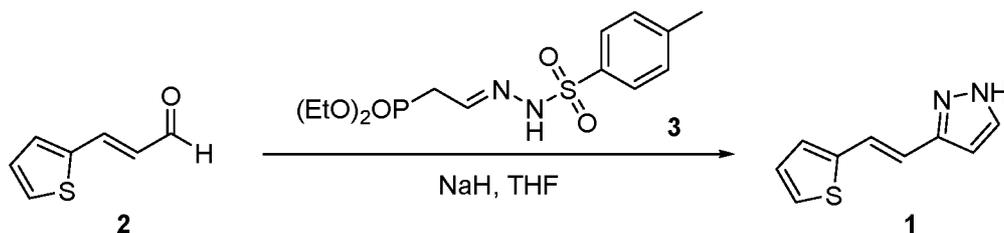


Схема 1

**[00333]** К раствору тозилгидразона диэтоксифосфилацетальдегида (**3**, 75 г) в 400 мл THF порциями добавляли 11,6 г 60% NaH, и раствор перемешивали в течение 15 мин. Раствор охлаждали до 0°C, а затем по каплям добавляли раствор 3-(2-тиенил)акриальдегида (**2**) в 100 мл THF. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем при температуре дефлегмирования в течение 1 часа. Реакционную смесь распределяли между 5% NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и рассолом, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного титульного продукта в виде коричневого масла. При очистке с помощью колоночной хроматографии на силикагеле получали 8,3 г желтого порошка. При растирании в порошок со смесью дихлорметан/гексан получали 4,4 г желтого порошка, чистота которого составляет > 98%: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 6,47 (d, 1 H, J=1,5 Гц), 6,93 (d, 1 H, J=9,9 Гц), 6,99 (dd, 1 H, J=3,9, 2,1 Гц), 7,06 (d, 1 H, J=2,1 Гц), 7,20 (d, 1 H, J=3,9 Гц), 7,22 (d, 1 H, J=9,9 Гц), 7,57 (d, 1 H, J=1,5 Гц).

**[00334]** Превращение 3-арилакриальдегидов в замещенные пиразолы посредством

обработки тозилгидразоном диэтоксифосфорилацетальдегида (8) описано в литературе (Almirante, N.; Cerri, A.; Fedrizzi, G.; Marazzi, G.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3287). 3-(2-тиенил)акриальдегид (2) получали из 2-тиенальдегида и ацетальдегида, как описано в Heskin, H., Miller, R.E., Nord, F. F. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 199.

**ПРИМЕР 2.** Кристаллизационный скрининг соединения 1

[00335] В трехгорлую круглодонную колбу добавляли 100 мг соединения 1 и подходящий растворитель. Полученную смесь перемешивали при соответствующей температуре в течение 30 мин. В некоторых случаях реакционная смесь становилась прозрачным раствором. В этих случаях реакционную смесь охлаждали до соответствующей температуры. В некоторых случаях наблюдалось образование кристаллов.

Кристаллы собирали путем фильтрации и высушивали под вакуумом при 25-30°C с получением сухого продукта. Результаты скрининга обобщены в таблице 1.

**Таблица 1.** Результаты кристаллизационного скрининга соединения 1

Запись	Растворитель	Количество 1 на входе	Объем растворителя	Прозрачный раствор наблюдается при (°C)	Образование кристаллов начинается при (°C)	Количество на выходе (г)	Выход (%)	Наблюдаемая твердая форма
1	Метанол	3 мг	6 мл	40-45	от 0 до -5	1,66	55,3	А
2	Этанол	3 мг	7,5 мл	40-45	20-25	1,08	36,0	А
3	Ацетон	3 мг	6 мл	40-45	0-5	1	33,3	А
4	Этилметилкетон	3 мг	6 мл	40-45	от 0 до -5	0,72	24,0	А
5	Метилизобутилкетон	3 мг	16,5 мл	40-45	от 0 до -5	1,03	34,3	А
6	Ацетонитрил	3 мг	21 мл	40-45	25-30	0,86	28,7	А
7	Пропионитрил	3 мг	13,5 мл	40-45	15-20	1,4	46,7	А
8	Этилацетат	3 мг	13,5 мл	40-45	25-30	1,13	37,7	А
9	Тetraгидрофуран (THF)	3 мг	4,5 мл	40-45	0-5	0,7	23,3	А
10	1,4-Диоксан	3 мг	16,5 мл	40-45	0-5	0,58	19,3	А
11	2-Этоксиэтанол	3 мг	6 мл	40-45	0-5	0,2	6,7	А
12	Этанол/уксусная кислота (9:1)	3 мг	6 мл	40-45	0-5	1,46	48,7	А
13	Ацетон/вода (9:1)	3 мг	4,5 мл	40-45	25-30	0,6	20,0	А
14	THF/вода (9:1)	3 мг	3 мл	40-45	15-20	0,83	27,7	А
15	1,4-Диоксан/вода (9:1)	3 мг	4,5 мл	40-45	от 10 до 15	0,86	28,7	А
16	Метанол/вода (9:1)	3 мг	10,5 мл	40-45	от 5 до 10	1,25	41,7	А
17	Ацетонитрил/вода (9:1)	3 мг	12 мл	40-45	25-30	0,9	30,0	А
18	1-Бутанол	3 мг	19,5 мл	40-45	от 0 до 5	0,44	14,7	А
19	2-Бутанол	3 мг	22,5 мл	40-45	от 0 до -5	0	0	А
20	3-Метил-1-	3 мг	22,5 мл	40-45	0-5	1,02	34,0	А

	бутанол							
21	2-Метил-1-пропанол	3 мг	33 мл	40-45	0-5	1,15	38,3	A
22	Изопропанол	3 мг	21 мл	40-45	0-5	0,5	16,7	A
23	Изобутилацетат	3 мг	31,5 мл	40-45	от 10 до 15	1,62	54,0	A
24	Изопропилацетат	3 мг	34,5 мл	40-45	от 10 до 15	1,05	35,0	A
25	Толуол	3 мг	120 мл	40-45	от 10 до 15	2,15	71,7	A
26	н-Бутилацетат	3 мг	21 мл	40-45	0-5	1,4	46,7	A
27	Дихлорметан (DCM)	3 мг	21 мл	40-45	0-5	2	66,7	A
28	Метил-трет-бутиловый эфир	3 мг	60 мл	40-45	0-5	1,4	46,7	A
29a	Диметилсульфоксид (DMSO)	3 мг	3 мл	40-45	Н. д.	2,93	97,7	A
30b	Диметилформамид (DMF)	3 мг	3 мл	38-40	Н. д.	2,97	99,0	A
31a	DMSO/вода (1:1)	3 мг	3 мл	32	Н. д.	-	-	A
32a	2-Метилтетрагидрофуран	3 мг	7,5 мл	40-45	5-10	-	-	A
33a	Этанол/вода (9:1)	3 мг	10,5 мл	40-45	15-20	-	-	A
34c	Уксусная кислота	3 мг	30 мл	40-45	Н. д.	2,6	86,7	A
35d	Глицерин в метилизобутилкетоне (MIBK)	3 мг	1,5 мл+16,5 мл (MIBK)	40-45	от -10 до -5	0,95	31,7	A
36e	Пропиленгликоль в MIBK	3 мг	1,5 мл+16,5 мл (MIBK)	40-45	от -50 до -60	1,78	59,3	A и C
37e	Этиленгликоль в MIBK	3 мг	1,5 мл+16,5 мл (MIBK)	40-45	от -50 до -60	1,89	63,0	A и D

a Твердое вещество не образуется при 0-5°C и при -40°C. Температуру повышали до комнатной температуры, и добавляли 12 мл воды. Образовывались кристаллы, которые собирали путем фильтрации.

b Твердое вещество не образуется при 0-5°C и при -60°C. Температуру повышали до комнатной температуры, и добавляли 12 мл воды. Образовывались кристаллы, которые собирали путем фильтрации.

c Твердое вещество не образуется при комнатной температуре. Добавляли 12 мл воды. Образовывались кристаллы, которые собирали путем фильтрации.

d Глицерин не смешивается с MIBK. Необходимо нагревание.

e Необходимо нагревание.

**[00336]** Как можно увидеть из результатов, раскрытых в таблице 1, формы A, C и D

соединения **1** можно получить в различных условиях.

**ПРИМЕР 3.** Определение характеристик твердых форм и их смесей, полученных в ходе кристаллизационного скрининга из примера 2

Общие способы

*Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)*

**[00337]** XRPD выполняли на рентгеновском дифрактометре PANalytical PW 1710, где анод трубки представлял собой Cu с Ka-излучением. Диаграммы получали в режиме пошагового сканирования (размер шага

$0,02^\circ 2\theta$ , время счета импульсов 2,4 с/шаг). Образец измеряли без какой-либо специальной обработки, кроме приложения небольшого давления для получения плоской поверхности. Измерения выполняли в атмосфере окружающего воздуха.

*Термогравиметрический анализ с инфракрасной спектроскопией с преобразованием Фурье (TG-FTIR) и термогравиметрический анализ [00338]* Прибор для TG-FTIR состоит из термогравиметрического анализатора (TG), соединенного с инфракрасным спектрометром с преобразованием Фурье (FTIR) для анализа выделяющихся газов, таких как H<sub>2</sub>O. Образцы характеризовали по их потере массы в сочетании с определением характеристик выделяющихся компонентов. Термогравиметрические измерения проводили с помощью термомикроаналитических весов Netzsch TG 209, соединенных с FTIR-спектрометром Bruker Vector 22. Чашечки для образцов с точечным отверстием использовали в атмосфере N<sub>2</sub> при скорости нагревания 10 К/мин в диапазоне температур от 25 до 250°C. Дополнительный термогравиметрический анализ проводили с помощью TGA Q500 от TA Instruments в различных условиях.

*Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)*

**[00339]** Термический анализ проводили на Perkin Elmer DSC7 в следующих экспериментальных условиях: масса образца от 3 до 6 мг, закрытая золотая чашечка для образцов, диапазон температур от -50°C до 120°C и скорость нагревания 20 К/мин. Образцы взвешивали на воздухе или в атмосфере сухого N<sub>2</sub>. Дополнительный термический анализ проводили с помощью DSC Q1000 от TA Instruments с использованием герметичных алюминиевых чашечек в различных условиях.

*Фильтрация*

**[00340]** Стадию фильтрации проводили в ходе следующих экспериментов: уравнивания суспензии, эксперимента по осаждению, перекристаллизации, экспериментов по определению относительной стабильности и эксперимента по определению растворимости в воде. Центрифужные фильтровальные устройства: Ultrafree-CL (0,22 мкм), Millipore; устройства центрифужного типа или Eppendorf 5804R применяли при температуре 22°C и программе центрифугирования 2 мин при 3000 об./мин.

Форма А

**[00341]** Форму А получали в условиях, описанных в таблице 1. XRPD-диаграмма

формы А соединения **1** изображена на фиг. 1, а соответствующие данные обобщены ниже.

Градусы 2-тета	Межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,60	10,27	23,1
15,61	5,67	1,0
17,22	5,15	19,3
17,30	5,12	100
17,35	5,11	58,2
21,04	4,22	4,4
22,05	4,03	1,5
23,41	3,80	2,6
24,97	3,56	2,4
25,63	3,47	2,1
26,10	3,41	1,8
35,06	2,56	2,3

**[00342]** Анализы методами TGA и DSC выполняли на 28 образцах формы А, полученных в различных условиях из таблицы 1. В таблице 2 обобщены данные TGA и DSC из этих экспериментов.

**[00343]** На фиг. 2 показана иллюстративная термограмма формы А, полученная с помощью дифференциального сканирующего калориметра (DSC). На фиг. 3 представлена другая иллюстративная DSC-термограмма формы А, а на фиг. 4 представлена дополнительная иллюстративная DSC-термограмма формы А. На фиг. 5 показана иллюстративная кривая термогравиметрического анализа (TGA) формы А. На фиг. 6 представлена другая иллюстративная TGA-кривая формы А. На фиг. 7 представлена дополнительная иллюстративная TGA-кривая формы А.

**Таблица 2.** Анализ формы А методами DSC и TGA

Запись	Растворитель	TGA (% потери веса)					DSC (°C)
		0°C - 100°C	100°C - 150°C	150°C - 200°C	200°C - 250°C	250°C - 300°C	
1	Этанол/уксусная кислота (17:1)	0,02%	0,035%	7,21%	65,67%	-	119,58
2	Метанол	0,00002%	0,44%	8,74%	74,99%	99,87%	116,72
3	Этанол	0,01%	0,35%	6,07%	70,00%	99,82%	116,42
4	Ацетон	0,01%	0,61%	9,14%	93,10%	99,80%	115,83
5	Этилметилкетон	0,01%	0,62%	8,94%	79,69%	99,79%	115,57
6	Метилизобутилкетон	0,03%	0,70%	13,22%	99,72%	99,76%	116,09
7	Ацетонитрил	0,01%	0,48%	9,29%	85,35%	99,78%	116,24
8	Пропионитрил	0,004%	0,51%	9,05%	94,02%	99,81%	116,23
9	Этилацетат	0,0006%	0,39%	7,67%	70,02%	99,92%	115,62
10	Тетрагидрофуран (THF)	0,03%	0,96%	12,14%	98,73%	99,84%	116,47
11	Этанол/уксусная кислота (9:1)	0,01%	0,73%	10,70%	93,42%	99,53%	115,63
12	Ацетон/вода (9:1)	0,01%	0,60%	10,44%	95,99%	99,80%	116,54
13	THF/вода (9:1)	0,04%	0,78%	8,24%	72,70%	99,70%	116,35
14	1,4-Диоксан/вода	0,04%	0,98%	8,39%	77,43%	99,90%	115,45
15	Метанол/вода (9:1)	0,01%	0,47%	7,25%	66,81%	99,92%	116,50

16	Ацетонитрил/вода (9:1)	0,04%	0,71%	12,80%	100,40%	99,98%	116,06
17	3-Метил-1-бутанол	0,18%	0,89%	9,74%	83,52%	100,30%	116,06
18	2-Метил-1-пропанол	0,05%	1,59%	23,05%	100,10%	100,20%	115,66
19	Изопропанол	0,01%	0,46%	7,39%	65,74%	100,80%	115,65
20	Изобутилацетат	0,10%	0,75%	12,05%	99,49%	99,79%	116,87
21	Изопропилацетат	0,01%	0,52%	9,20%	83,20%	99,70%	115,43
22	Толуол	0,02%	0,54%	7,69%	74,02%	99,84%	115,90
23	н-Бутилацетат	0,02%	0,51%	7,39%	64,49%	99,87%	116,27
24	Дихлорметан (DCM)	0,03%	0,83%	7,69%	61,29%	99,980%	116,03
25	Метил-трет-бутиловый эфир	0,11%	0,56%	8,44%	72,54%	100,00%	116,12
26	Диметилсульфоксид (DMSO)	0,03%	0,75%	9,91%	87,39%	99,74%	115,47
27	Диметилформамид (DMF)	0,14%	0,92%	13,29%	99,82%	99,87%	115,25
28	Уксусная кислота	0,06%	0,96%	12,68%	91,38%	99,75%	115,83

**[00344]** Форма А является стабильной в течение по меньшей мере одного года в условиях хранения при окружающей температуре/75% RH (относительная влажность), окружающей температуре/100% RH, 30°C/75% RH и 50°C/0% RH.

Смесь формы А и формы С

**[00345]** Смесь формы А и формы С получали в условиях, описанных в таблице

1. XRPD-диаграмма смеси формы А и формы С соединения **1** изображена на фиг. 8, а соответствующие данные обобщены ниже.

Градусы 2-тета	Межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,58	10,30	4,8
10,97	8,06	3,9
11,81	7,49	9,2
14,72	6,01	3,2
15,65	5,66	3,1
17,32	5,12	18,5
17,41	5,09	14,4
17,70	5,00	2,5
18,61	4,76	2,3
19,02	4,66	17,3
19,27	4,60	2,7
21,20	4,19	100
22,09	4,02	3,6
22,97	3,87	22,2
23,60	3,77	3,1
24,92	3,57	3,2
25,59	3,48	4,0
26,20	3,40	6,9
27,65	3,22	5,2
30,42	2,94	2,5
31,07	2,88	10,2
35,33	2,54	2,3

**[00346]** Анализы методами TGA и DSC выполняли на образце смеси формы А и формы С, полученной с использованием условий из таблицы 1. На DSC-диаграмме наблюдались три эндотермы при 68,70, 99,45, 209,44 (фиг. 9). Как изображено на фиг. 10, смесь продемонстрировала на TGA-диаграмме потерю веса, составляющую 9,10% при температуре от 0°C до 100°C; 18,16% при температуре от 100°C до 150°C; 25,02% при температуре от 150°C до 200°C;

78,39% при температуре от 200°C до 250°C и 99,46% при температуре от 250°C до 300°C.

Смесь формы А и формы D

**[00347]** Смесь формы А и формы D получали в условиях, описанных в таблице

1. XRPD-диаграмма смеси формы А и формы D соединения **1** изображена на фиг. 11, а соответствующие данные обобщены ниже.

Градусы 2-тета	Межплоскостное расстояние d (Å)	Относительная интенсивность (%)
8,69	10,17	24,3
9,99	8,85	2,0
11,08	7,98	60,8
12,34	7,17	11,0
15,12	5,85	4,1
16,15	5,48	2,7
17,38	5,10	100
17,62	5,03	11,5
18,08	4,90	4,9
18,67	4,75	6,1
19,47	4,55	5,9
21,13	4,20	34,3
21,60	4,11	84,7
22,22	4,00	74,5
22,76	3,90	2,0
23,50	3,78	7,6
23,91	3,72	34,4
25,04	3,55	11,7
25,69	3,46	16,8
26,49	3,36	5,5
28,36	3,14	5,0
28,52	3,13	8,2
29,98	2,98	5,5
30,60	2,92	5,5
31,84	2,81	7,0
33,83	2,65	2,6
34,44	2,60	2,0
35,74	2,51	2,8
38,77	2,32	3,0

**[00348]** Анализы методами TGA и DSC выполняли на образце смеси формы А и формы D, полученной с использованием условий из таблицы 1. На DSC-диаграмме наблюдались четыре эндотермы при 89,95, 111,24, 123,52 и 223,02°C соответственно (фиг.

12). Как изображено на фиг. 13, смесь продемонстрировала на TGA-диаграмме потерю веса, составляющую 7,74% при температуре от 0°C до 100°C; 23,72% при температуре от 100°C до 150°C;

30,80% при температуре от 150°C до 200°C; 79,68% при температуре от 200°C до 250°C и 99,32% при температуре от 250°C до 300°C.

**ПРИМЕР 4.** Получение в увеличенном масштабе и определение характеристик твердых форм соединения **1**

Общие способы

*Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)*

**[00349]** XRPD-диаграммы образцов из препаратов, полученных в увеличенном масштабе, регистрировали при окружающей температуре на рентгеновском дифрактометре Bruker D8 Advance (Карлсруэ, Германия) с использованием  $K\alpha$ -излучения Cu ( $\lambda=1,54 \text{ \AA}$ ) при 40 кВ, 40 мА, проходящего через монохроматор Vario (Карлсруэ, Германия). Образец загружали в держатель с нулевым фоном и осторожно прижимали чистым предметным стеклом для обеспечения компланарности поверхности порошка с поверхностью держателя. Данные собирали в режиме непрерывного сканирования с размером шага  $0,05^\circ$  и временем выдержки 1 с в диапазоне углов от  $3^\circ$  до  $40^\circ 2\theta$ . Полученные дифрактограммы анализировали с помощью программного обеспечения для анализа дифракции DIFFRAC.EVA (Bruker, Висконсин, США).

**[00350]** В некоторых случаях данные об интенсивности рентгеновского излучения получали путем измерения с помощью дифрактометрической системы Bruker D8 Eco, оснащенной графитовым монохроматором и запаянной трубкой с Cu- $K\alpha$  ( $\lambda=1,54 \text{ \AA}$ ). Образец загружали в полиимидные капилляры, и данные собирали в режиме пропускания. Пакет программного обеспечения Bruker APEX3 (Bruker, Висконсин, США) применяли для сбора и извлечения данных об интенсивности. Полученные дифрактограммы анализировали с помощью программного обеспечения TOPAS (Bruker, Висконсин, США).

**[00351]** Программное обеспечение Mercury 4.2.0 (сборка 257471, Кембриджский центр кристаллографических данных, Великобритания) использовали для расчета XRPD-диаграмм по данным о монокристаллах.

*Термогравиметрический анализ (TGA)*

**[00352]** TGA выполняли с помощью прибора Discovery TGA 5500 (TA® Instruments, Нью-Касл, Делавэр, США), работающего с программным обеспечением TRIOS (версии 5.0). Образец помещали в алюминиевую чашечку. Кювету для образца продували сухим азотом со скоростью потока 15 мл/мин. Во всех экспериментах использовалась скорость нагревания  $10^\circ\text{C}/\text{мин}$  от  $25^\circ\text{C}$  до желаемой температуры.

*Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)*

**[00353]** Традиционные эксперименты по DSC выполняли с помощью прибора Discovery DSC 250 (TA® Instruments, Нью-Касл, Делавэр, США), оснащенного холодильной системой охлаждения (RCS90) и работающего с программным обеспечением

TRIOS (версии 5.0). Кювету для образца продували сухим азотом со скоростью потока 50 мл/мин. Точно взвешенные образцы (2-5 мг), помещенные в чашечки TZero с точечным отверстием, сканировали при скорости нагревания 10°C/мин в диапазоне температур от 25°C до желаемой температуры, которая использовалась во всех экспериментах.

#### Соединение 1 партии I

**[00354]** Соединение **1** было представлено в форме с XRPD-диаграммой, показанной на фиг. 14, TGA-диаграммой, показанной на фиг. 15, и DSC-диаграммой, показанной на фиг. 16. В данном документе этот материал именуется как "соединение **1** партии I".

#### Форма А

**[00355]** Форму А соединения **1** синтезировали путем перекристаллизации соединения **1** партии I из метанола. В типичной реакции ~ 450 мг соединения **1** партии I растворяли в 2 мл метанола при нагревании при 50°C. Полученный раствор хранили при комнатной температуре, и растворителю позволяли медленно испариться. В течение одного дня были получены кристаллы, подходящие для рентгеновской дифракции на монокристаллах.

**[00356]** Форму А соединения **1** в виде нерасфасованного порошка получали следующим образом: ~ 5 г соединения **1** партии I суспендировали в 5 мл метанола и суспендировали при комнатной температуре в течение двух дней. Полученное твердое вещество фильтровали с помощью шприцевого фильтра из PTFE с размером пор 0,45 мкм.

**[00357]** Была получена рентгеновская дифракция на монокристаллах для формы А соединения **1** (фиг. 42А). Данные о кристаллической структуре и параметры уточнения структуры обобщены ниже.

Температура (К)	278,15
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	C2/c
a (Å)	21,5572(10)
b (Å)	4,9949(2)
c (Å)	16,8890(8)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	108,445(2)
$\gamma$ (°)	90
Объем (Å <sup>3</sup> )	1725,12(14)

**[00358]** XRPD-диаграмма формы А соединения **1**, рассчитанная на основе данных рентгеновской дифракции на монокристаллах, показана на фиг. 17 и обобщена ниже.

2 $\theta$ (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Число импульсов интенсивности (I)
8,64	10,22	1690
11,04	8,01	422,5
11,67	7,57	88,3
16,06	5,51	380,0
17,34	5,11	9972
18,27	4,85	464,7
18,69	4,74	1532
19,49	4,55	387,5

20,66	4,30	587,9
21,09	4,21	3023
21,70	4,09	1257
22,10	4,02	5053
22,76	3,90	636,7
23,46	3,79	723,6
23,74	3,74	238,5
25,06	3,55	6064
25,70	3,46	7656
26,12	3,41	301,6
26,32	3,38	352,7
27,64	3,23	147,8
27,78	3,21	140,2
28,31	3,15	2450
28,49	3,13	300,2
29,04	3,07	293,7
29,95	2,98	1525
31,59	2,83	197,4
31,82	2,81	125,7
32,25	2,77	707,3
33,22	2,69	71,4
34,21	2,62	391,5
34,42	2,60	415,4
35,08	2,56	291,9
35,53	2,52	173,3
36,33	2,47	100,8
36,70	2,45	316,9
37,16	2,42	309,8
37,65	2,39	53,2
39,02	2,31	22,1
39,60	2,27	156,6
39,81	2,26	392,5

**[00359]** XRPD-диаграмма формы А соединения **1** в виде нерасфасованного порошка показана на фиг. 18. При сравнении наблюдаемая XRPD-диаграмма формы А соединения **1** в виде нерасфасованного порошка хорошо соответствует расчетной XRPD-диаграмме (фиг. 17).

**[00360]** TGA-диаграмма формы А соединения **1** показана на фиг. 19. Наблюдалась потеря веса, составляющая 0,6%, при температуре до 150°C.

**[00361]** DSC-диаграмма формы А соединения **1** показана на фиг. 20. Одна эндотерма наблюдалась при 116,42°C.

**[00362]** Сравнение соединения **1** партии I показано на фиг. 21 и подтверждает, что соединение

**1** партии I соответствует форме А.

Форма С

**[00363]** Форму С соединения **1** получали следующим образом: ~ 500 мг соединения **1** партии I растворяли в смеси растворителей (250 мкл пропиленгликоля и 1500 мкл

метилизобутилкетона) при нагревании при 50°C. Полученный раствор выдерживали при - 27°C в течение 48 часов с получением формы С соединения **1**. Твердые вещества собирали путем фильтрации с помощью шприцевого фильтра из PTFE с размером пор 0,45 мкм. **[00364]** Была получена диаграмма рентгеновской дифракции на монокристаллах для формы С соединения **1**, которая показала, что форма С соединения **1** представляет собой пропиленгликолевый сольват (2:1 соединение **1**:пропиленгликоль) (фиг. 42В). Данные о кристаллической структуре и параметры уточнения структуры обобщены ниже.

Температура (К)	278,15
Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	Pbcn
a (Å)	28,481(4)
b (Å)	7,7056(9)
c (Å)	10,1243(13)
$\alpha$ (°)	90
$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
Объем (Å <sup>3</sup> )	2221,9(5)

**[00365]** XRPD-диаграмма формы С соединения **1**, рассчитанная на основе данных рентгеновской дифракции на монокристаллах, показана на фиг. 22 и обобщена ниже.

$2\theta$ (°)	Межплоскостное расстояние d (Å)	Число импульсов интенсивности (I)
6,20	14,24	115,6
11,88	7,44	816,6
12,41	7,13	31,7
14,79	5,99	645,4
15,72	5,63	294,4
17,50	5,06	1490
17,78	4,98	226,8
19,08	4,65	1725
19,36	4,58	327,8
21,28	4,17	10000
21,89	4,06	178,0
23,07	3,85	2644
23,69	3,75	338,2
23,92	3,72	68,5
24,70	3,60	418,4
24,90	3,57	191,4
25,50	3,49	96,2
25,71	3,46	154,9
26,28	3,39	646,2
27,74	3,21	464,2
28,13	3,17	81,9
29,10	3,07	81,6
29,31	3,04	132,3
29,55	3,02	209,9
30,51	2,93	215,7
31,15	2,87	1058
31,76	2,82	67,2

32,93	2,72	93,6
33,19	2,70	163,7
33,36	2,68	70,1
34,63	2,59	12,8
35,05	2,56	93,6
35,40	2,53	274,8
35,90	2,50	112,6
36,20	2,48	77,1
36,60	2,45	78,3
37,57	2,39	105,6
37,69	2,38	214,3
38,05	2,36	105,1
38,54	2,33	127,0
38,80	2,32	124,8
39,05	2,30	155,2
39,46	2,28	50,0
39,82	2,26	34,2

**[00366]** XRPD-рентгенограмма формы С соединения **1**, полученная при исследовании препарата, полученного в увеличенном масштабе, показана на фиг. 23. При сравнении наблюдаемая XRPD-диаграмма формы С соединения **1** хорошо соответствует расчетной XRPD-диаграмме (фиг. 22).

**[00367]** TGA-диаграмма формы С соединения **1** показана на фиг. 24. Наблюдалась потеря веса, составляющая 20,27%, при температуре до 150°C. Наблюдаемая потеря веса хорошо коррелировала с расчетным процентным содержанием пропиленгликоля в кристаллической решетке, определенным на основе данных рентгеновской дифракции на монокристаллах (17,76%).

**[00368]** DSC-диаграмма формы С соединения **1** показана на фиг. 25. Одна эндотерма наблюдалась при 75,22°C.

#### Форма D

**[00369]** Форму D соединения **1** получали следующим образом: ~ 500 мг соединения **1** партии I растворяли в смеси растворителей (250 мкл этиленгликоля и 1500 мкл метилизобутилкетона) при нагревании при 50°C. Полученный раствор выдерживали при - 27°C в течение 48 часов с получением формы D соединения **1**. Твердое вещество собирали путем фильтрации с помощью шприцевого фильтра из PTFE с размером пор 0,45 мкм.

**[00370]** Была получена диаграмма рентгеновской дифракции на монокристаллах для формы D соединения **1**, которая показала, что форма D соединения **1** представляет собой этиленгликолевый сольват (2:1 соединение **1**:этиленгликоль) (фиг. 42С). Данные о кристаллической структуре и параметры уточнения структуры обобщены ниже.

Температура (К)	278,15
Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	Pbcn
a (Å)	28,544(3)
b (Å)	7,4452(8)
c (Å)	9,8184(10)
$\alpha$ (°)	90

$\beta$ (°)	90
$\gamma$ (°)	90
Объем (Å <sup>3</sup> )	2086,6(4)

[00371] XRPD-диаграмма формы D соединения **1**, рассчитанная на основе данных рентгеновской дифракции на монокристаллах, показана на фиг. 26 и обобщена ниже.

<b>2<math>\theta</math> (°)</b>	<b>Межплоскостное расстояние d (Å)</b>	<b>Число импульсов интенсивности (I)</b>
6,19	14,28	6185
12,28	7,20	1019
12,38	7,14	769,5
15,10	5,86	584,0
15,24	5,81	638,3
16,17	5,48	206,6
17,60	5,03	118,4
18,06	4,91	2066
18,63	4,76	175,5
19,11	4,64	56,9
19,44	4,56	774,4
20,35	4,36	51,4
21,58	4,11	10000
21,95	4,05	334,6
22,55	3,94	349,9
23,88	3,72	3614
24,70	3,60	97,3
24,88	3,58	260,0
25,57	3,48	60,9
25,76	3,46	70,1
26,07	3,42	88,3
26,33	3,38	141,1
26,50	3,36	646,6
26,75	3,33	100,4
26,99	3,30	52,9
27,25	3,27	148,4
28,51	3,13	925,8
28,72	3,11	94,2
29,96	2,98	44,2
30,10	2,97	72,2
30,26	2,95	54,3
30,47	2,93	305,5
30,62	2,92	204,7
30,75	2,90	119,6
31,27	2,86	69,2
31,57	2,83	62,0
31,83	2,81	617,8
31,97	2,80	259,2
32,38	2,76	59,6
32,67	2,74	83,2
33,61	2,66	112,6
33,82	2,65	233,2
34,84	2,57	17,0

35,78	2,51	344,8
36,02	2,49	92,8
36,36	2,47	95,0
36,53	2,46	110,3
36,66	2,45	98,4
37,10	2,42	203,5
37,44	2,40	74,6
37,81	2,38	129,3
38,38	2,34	47,4
38,72	2,32	499,3
39,24	2,29	300,7
39,78	2,26	61,9

**[00372]** XRPD-рентгенограмма формы D соединения **1**, полученная при исследовании препарата, полученного в увеличенном масштабе, показана на фиг. 27. При сравнении наблюдаемая XRPD-диаграмма формы D соединения **1** хорошо соответствует расчетной XRPD-диаграмме (фиг. 26).

**[00373]** TGA-диаграмма формы D соединения **1** показана на фиг. 28. Наблюдалась потеря веса, составляющая 16,46%, при температуре до 150°C. Наблюдаемая потеря веса хорошо коррелировала с расчетным процентным содержанием этиленгликоля в кристаллической решетке, определенным на основе данных рентгеновской дифракции на монокристаллах (14,97%).

**[00374]** DSC-диаграмма формы D соединения **1** показана на фиг. 29. Одна эндотерма наблюдалась при 76,95°C.

**ПРИМЕР 5.** Динамическая сорбция паров для твердых форм соединения **1**

**[00375]** Данные о сорбции/десорбции влаги собирали на анализаторе сорбции паров DVS Intrinsic (Surface Measurement Systems NA, Аллентаун, Пенсильвания, США), который работает с управляющим программным обеспечением DVS Intrinsic (версии 1.0.5.1). Перед анализом образцы не высушивали. Данные о сорбции и десорбции собирали при относительной влажности (RH) в диапазоне от 5% до 98% с шагом в 5% RH с продуванием азотом. Критерий равновесия, который применяли для анализа, представлял собой изменение веса менее чем на 0,005% за 10 мин при максимальном времени уравнивания 6 ч.

**[00376]** DVS-диаграмма формы A показана на фиг. 30. Даже при RH 98% форма A абсорбировала максимум 0,47%, что подтверждает, что форма A является негигроскопичной. Кроме того, не наблюдался гистерезис, что указывает на то, что материал не изменял форму.

**[00377]** DVS-диаграмма формы C показана на фиг. 31. Форма C демонстрировала потерю веса, составляющую 18,61% на протяжении всего эксперимента, а также у нее проявлялись признаки возможного изменения формы в ходе эксперимента. Потеря веса, наблюдаемая при DVS, близко соответствует весу летучих компонентов, присутствующих в форме C (17,76%).

**[00378]** DVS-диаграмма формы D показана на фиг. 32. Форма D демонстрировала

потерю веса, составляющую 15,69%, которая наблюдалась на протяжении всего эксперимента, а также у нее проявлялись признаки возможного изменения формы в ходе эксперимента. Потеря веса, наблюдаемая при DVS, близко соответствует весу летучих компонентов, присутствующих в форме D (14,97%).

**[00379]** Данные XRPD собирали на материалах, извлеченных после описанных выше экспериментов по динамической сорбции влаги. Как можно увидеть на фиг. 33, форма A не демонстрировала изменений в ходе эксперимента, тогда как форма C и форма D превращались в форму A в ходе эксперимента. Эти данные позволяют предположить, что форма A является более стабильной по сравнению с формой C и формой D, и что для формы A не требуются специальные условия хранения, особенно в том, что касается влажности.

**ПРИМЕР 6.** Эксперименты с суспензией и конкурентные эксперименты с суспензией

**[00380]** Эксперименты с суспензией и конкурентные эксперименты с суспензией выполняли для определения относительной стабильности твердых форм соединения **1**. В типичном эксперименте избыток твердой формы соединения **1** или ее смеси суспендировали в изопропиловом спирте и перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Полученные суспензии фильтровали с помощью шприцевого фильтра из PTFE с размером пор 0,45 мкм для выделения твердых веществ. Затем твердые вещества анализировали с помощью XRPD. Результаты XRPD обобщены на фиг. 34 и фиг.

35. Результаты экспериментов с суспензией и конкурентных экспериментов с суспензией обобщены ниже.

Исходный(исходные) материал(материалы)	Полученный материал
Форма A	Форма A
Форма C	Форма A
Форма D	Форма A
Форма A и форма C	Форма A
Форма A и форма D	Форма A
Форма C и форма D	Форма A

**ПРИМЕР 7.** Стабильность твердых форм соединения **1** в твердом состоянии

**[00381]** Стабильность твердых форм соединения **1** в твердом состоянии оценивали путем хранения образцов каждой твердой формы при 2-8°C, 25°C/60% RH и 40°C/75% RH. Образцы отбирали через 1 неделю, 2 недели, 3 недели и 4 недели, и собирали данные XRPD. На фиг. 36, фиг. 37 и фиг. 38 показаны данные XRPD через 4 недели для каждой формы при каждом условии. Результаты исследований стабильности в твердом состоянии обобщены ниже.

Исходная форма	Результаты через:			
	1 неделю	2 недели	3 недели	4 недели
Форма A	Форма A	Форма A	Форма A	Форма A
2-8°C	Форма A	Форма A	Форма A	Форма A
25°C/60% RH	Форма A	Форма A	Форма A	Форма A
40°C/75% RH	Форма A	Форма A	Форма A	Форма A

<b>Форма С</b>				
2-8°C	Форма С	Форма С	Форма С	Форма С
25°C/60% RH	Форма С	Форма С	Форма С	Форма А
40°C/75% RH	Форма А	Форма А	Форма А	Форма А
<b>Форма D</b>				
2-8°C	Форма D	Форма D	Форма D	Форма D
25°C/60% RH	Форма A+ D	Форма A+ D	Форма A+ D	Форма A+ D
40°C/75% RH	Форма А	Форма А	Форма А	Форма А

**ПРИМЕР 8. UV-стабильность твердых форм соединения 1**

[00382] UV-стабильность твердых форм соединения 1 оценивали, помещая образцы в темный герметизированный ящик при комнатной температуре под UV-лампами (4 ватта, на расстоянии ~ 2 см от образца). Стабильность оценивали при двух различных длинах волн (254 нм и 365 нм). Образцы отбирали через 1 неделю, 2 недели, 3 недели и 4 недели, и собирали данные XRPD и UPLC-MS. На фиг. 39, фиг. 40 и фиг. 41 показаны результаты XRPD через 1 неделю для каждой формы при каждом условии. Результаты обобщены ниже.

Исходный материал	Результаты через:			
	1 неделю	2 недели	3 недели	4 недели
<b>Форма А</b>				
254 нм	Форма А (100% чистота)	Форма А (100% чистота)	Форма А (100% чистота)	Форма А (100% чистота)
365 нм	Форма А (100% чистота)	Форма А (100% чистота)	Форма А (100% чистота)	Форма А (100% чистота)
<b>Форма С</b>				
254 нм	Форма С (100% чистота)	Форма С (100% чистота)	Форма С+А (100% чистота)	Н. д.
365 нм	Форма С (100% чистота)	NC (67% чистота)	NC (56% чистота)	NC (51% чистота)
<b>Форма D</b>				
254 нм	Форма D (100% чистота)	Форма D (100% чистота)	Форма D (100% чистота)	Форма D (100% чистота)
365 нм	Форма D (100% чистота)	NC (65% чистота)	NC (63% чистота)	NC (61% чистота)

\*NC: Данные XRPD не собирали из-за низкой химической чистоты согласно оценке с помощью UPLC-MS; н. д.: нет данных

Согласно показанным выше данным форма А соединения 1 демонстрирует большую стабильность, чем другие формы, при двух различных длинах волн UV-излучения (254 нм и 365 нм соответственно). Это особенно справедливо при большей длине волны UV-излучения, т. е. 365 нм.

**ПРИМЕР 9.** Исследование стабильности твердых форм соединения 1 при различных температурах

[00383] По двадцать мг каждой из формы А, формы С и формы D соединения 1 хранили при 4°C, 22°C и 50°C в защищенном от света месте. В определенные моменты времени показатели чистоты образцов отслеживали с помощью UPLC-MS. Не наблюдали значительного разрушения соединения 1, хотя изменения формы не могли быть выявлены

с помощью данного способа. Результаты показаны ниже.

Чистота при 4°C

Дата	Чистота, %		
	Форма А	Форма С	Форма D
День 1	100	100	100
День 15	100	100	100
День 30	100	100	100

Чистота при 22°C

Дата	Чистота, %		
	Форма А	Форма С	Форма D
День 1	100	100	100
День 15	100	100	100
День 30	100	100	100

Чистота при 50°C

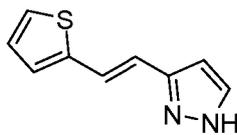
Дата	Чистота, %		
	Форма А	Форма С	Форма D
День 1	100	100	100
День 15	100	100	100
День 30	100	100	100

Приведенные выше данные показывают, что соединение **1** является стабильным при кратковременном хранении при 4°C, 22°C и 50°C независимо от формы.

**[00384]** Специалисты в данной области поймут или смогут установить с помощью проведения не более чем обычных экспериментов многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, конкретно описанных в данном документе. Предполагается, что такие эквиваленты охватываются объемом следующей формулы изобретения.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Кристаллическая твердая форма соединения **1**:



**1**

2. Твердая форма по п. 1, где твердая форма является несольватированной.

3. Твердая форма по п. 1 или п. 2, где твердая форма характеризуется одним или несколькими пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции, выбранными из пиков при приблизительно 8,64, приблизительно 11,04, приблизительно 17,34, приблизительно 25,06 и приблизительно 25,70 градуса 2-тета.

4. Твердая форма по любому из пп. 1-3, где твердая форма характеризуется пиками на ее диаграмме порошковой рентгеновской дифракции при приблизительно 8,64, приблизительно 11,04, приблизительно 17,34, приблизительно 25,06 и приблизительно 25,70 градуса 2-тета.

5. Твердая форма по любому из пп. 1-3, где твердая форма характеризуется по существу всеми пиками (при градусах 2-тета) на ее XRPD-диаграмме при приблизительно:

8,64
11,04
11,67
16,06
17,34
18,27
18,69
19,49
20,66
21,09
21,70
22,10
22,76
23,46
23,74
25,06
25,70
26,12
26,32
27,64
27,78
28,31
28,49
29,04
29,95
31,59
31,82
32,25

33,22
34,21
34,42
35,08
35,53
36,33
36,70
37,16
37,65
39,02
39,60
39,81

6. Твердая форма по любому из пп. 1-5, где твердая форма характеризуется TGA-диаграммой, по существу аналогичной показанной на фиг. 19.

7. Твердая форма по любому из пп. 1-6, где твердая форма характеризуется DSC-диаграммой, по существу аналогичной показанной на фиг. 20.

8. Твердая форма по любому из пп. 1-7, где твердая форма представляет собой форму А.

9. Твердая форма по п. 1, где твердая форма представляет собой сольват.

10. Твердая форма по п. 9, где твердая форма представляет собой пропиленгликолевый сольват.

11. Твердая форма по любому из пп. 1, 9 и п. 10, где твердая форма характеризуется одним или несколькими пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 11,88, приблизительно 17,50, приблизительно 19,08, приблизительно 21,28 и приблизительно 23,07 градуса 2-тета.

12. Твердая форма по любому из п. 1 и пп. 9-11, где твердая форма характеризуется пиками на ее XRPD-диаграмме при приблизительно 11,88, приблизительно 17,50, приблизительно 19,08, приблизительно 21,28 и приблизительно 23,07 градуса 2-тета.

13. Твердая форма по любому из п. 1 и пп. 9-12, где твердая форма характеризуется по существу всеми пиками (при градусах 2-тета) на ее XRPD-диаграмме при приблизительно:

6,20
11,88
12,41
14,79
15,72
17,50
17,78
19,08
19,36
21,28
21,89
23,07
23,69
23,92

24,70
24,90
25,50
25,71
26,28
27,74
28,13
29,10
29,31
29,55
30,51
31,15
31,76
32,93
33,19
33,36
34,63
35,05
35,40
35,90
36,20
36,60
37,57
37,69
38,05
38,54
38,80
39,05
39,46
39,82

14. Твердая форма по любому из п. 1 и пп. 9-13, где твердая форма характеризуется TGA-диаграммой, по существу аналогичной показанной на фиг. 23.

15. Твердая форма по любому из п. 1 и пп. 9-14, где твердая форма характеризуется DSC-диаграммой, по существу аналогичной показанной на фиг. 24.

16. Твердая форма по любому из п. 1 и пп. 9-15, где твердая форма представляет собой форму С.

17. Твердая форма по п. 9, где твердая форма представляет собой этиленгликолевый сольват.

18. Твердая форма по любому из пп. 1, 9 и п. 17, где твердая форма характеризуется одним или несколькими пиками на ее XRPD-диаграмме, выбранными из пиков при приблизительно 12,28, приблизительно 15,10, приблизительно 18,06, приблизительно 21,58 и приблизительно 23,88 градуса 2-тета.

19. Твердая форма по любому из пп. 1, 9, 17 и п. 18, где твердая форма характеризуется пиками на ее XRPD-диаграмме при приблизительно 12,28, приблизительно 15,10, приблизительно 18,06, приблизительно 21,58 и приблизительно 23,88 градуса 2-тета.

20. Твердая форма по любому из пп. 1, 9 и пп. 17-19, где твердая форма характеризуется по существу всеми пиками (при градусах 2-тета) на ее XRPD-диаграмме при приблизительно:

6,19
12,28
12,38
15,10
15,24
16,17
17,60
18,06
18,63
19,11
19,44
20,35
21,58
21,95
22,55
23,88
24,70
24,88
25,57
25,76
26,07
26,33
26,50
26,75
26,99
27,25
28,51
28,72
29,96
30,10
30,26
30,47
30,62
30,75
31,27
31,57
31,83
31,97
32,38
32,67
33,61
33,82
34,84
35,78
36,02
36,36
36,53

36,66
37,10
37,44
37,81
38,38
38,72
39,24
39,78

21. Твердая форма по любому из пп. 1, 9 и пп. 17-20, где твердая форма характеризуется TGA-диаграммой, по существу аналогичной показанной на фиг. 27.

22. Твердая форма по любому из пп. 1, 9 и пп. 17-21, где твердая форма характеризуется TGA-диаграммой, по существу аналогичной показанной на фиг. 28.

23. Твердая форма по любому из пп. 1, 9 и пп. 17-22, где твердая форма представляет собой форму D.

24. Композиция, содержащая твердую форму по любому из предыдущих пунктов.

25. Композиция по п. 24, где композиция содержит по меньшей мере приблизительно 90% по весу кристаллического соединения **1**.

26. Композиция по п. 24 или п. 25, где композиция по существу не содержит аморфное соединение **1**.

27. Композиция, содержащая форму A соединения **1** и форму C соединения **1**.

28. Композиция, содержащая форму A соединения **1** и форму D соединения **1**.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп. 1-23 и фармацевтически приемлемый носитель.

30. Фармацевтическая композиция по п. 29, где фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения.

31. Фармацевтическая композиция по п. 29, где фармацевтическая композиция предназначена для внутривенного введения.

32. Фармацевтическая композиция, полученная посредством способа, включающего: получение твердой формы по любому из пп. 1-23 и составление твердой формы с подходящими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции.

33. Фармацевтическая композиция по п. 32, где фармацевтическая композиция является жидкой.

34. Фармацевтическая композиция по п. 32 или п. 33, где фармацевтическая композиция предназначена для внутривенного введения.

35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 32-34, где подходящие вспомогательные вещества включают в себя одно или несколько из полиэтиленгликоля, полисорбата и водного забуференного физиологического раствора.

36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 32-35, где фармацевтическая композиция содержит приблизительно 50% (об./об.) полиэтиленгликоля 300 и приблизительно 10% (об./об.) полисорбата 80.

37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 32-36, где фармацевтическая композиция

композиция содержит от приблизительно 0,8 мг/мл до приблизительно 10 мг/мл соединения **1**.

38. Способ, включающий введение фармацевтической композиции по любому из пп. 29-37 субъекту, нуждающемуся в этом.

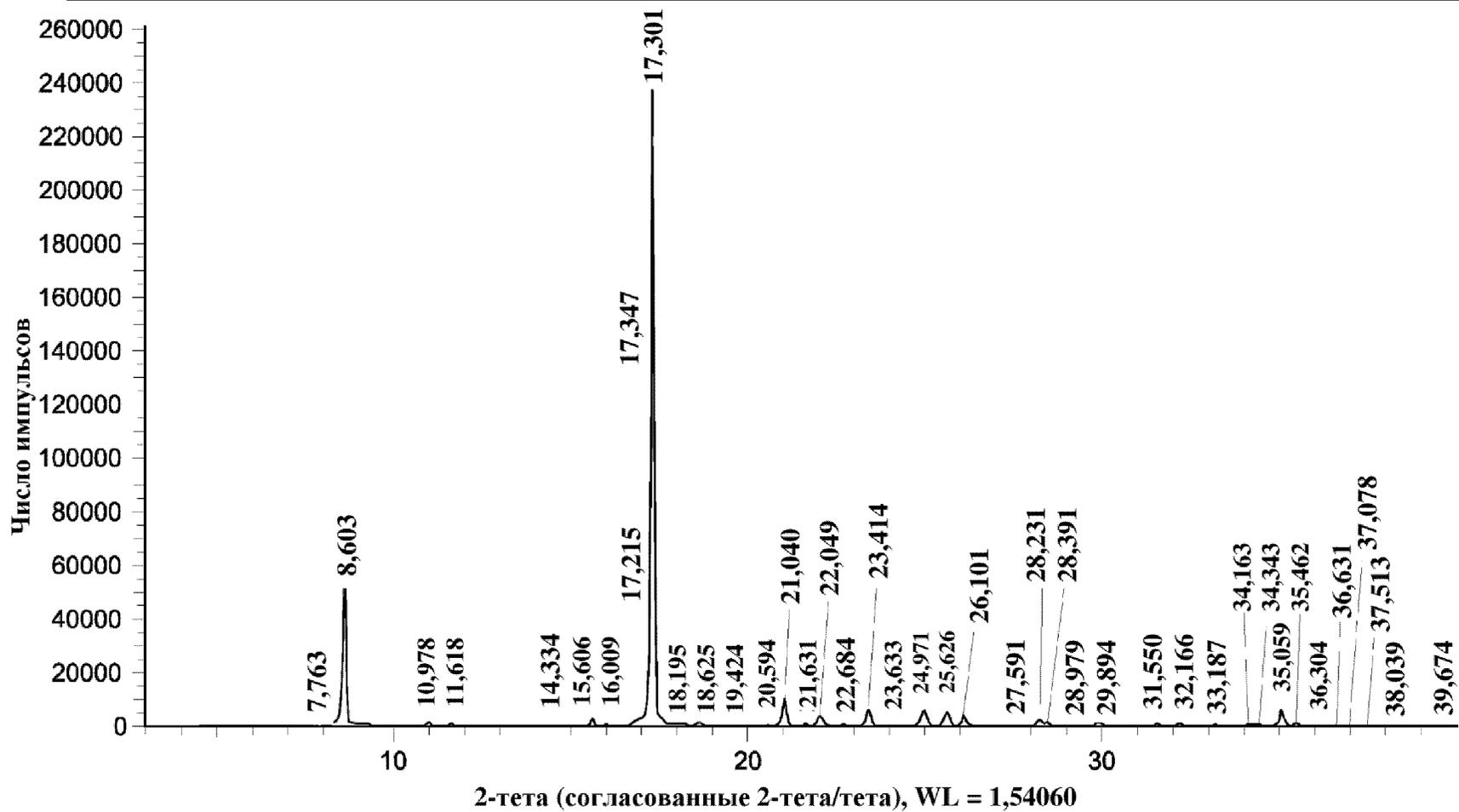
39. Способ, включающий:

составление твердой формы по любому из пп. 1-23 с подходящими вспомогательными веществами с получением фармацевтической композиции и введение фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом.

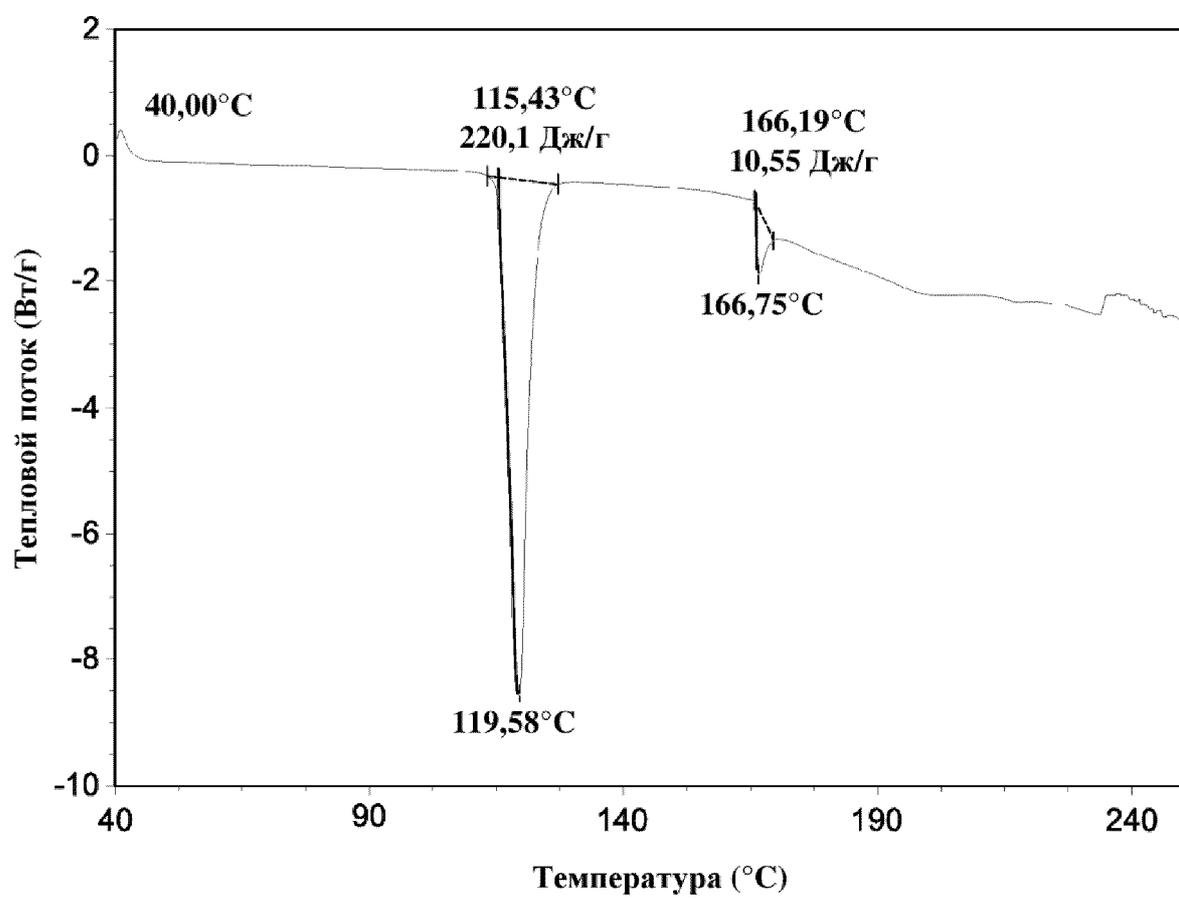
40. Способ по п. 38 или п. 39, где фармацевтическую композицию вводят внутривенно

По доверенности

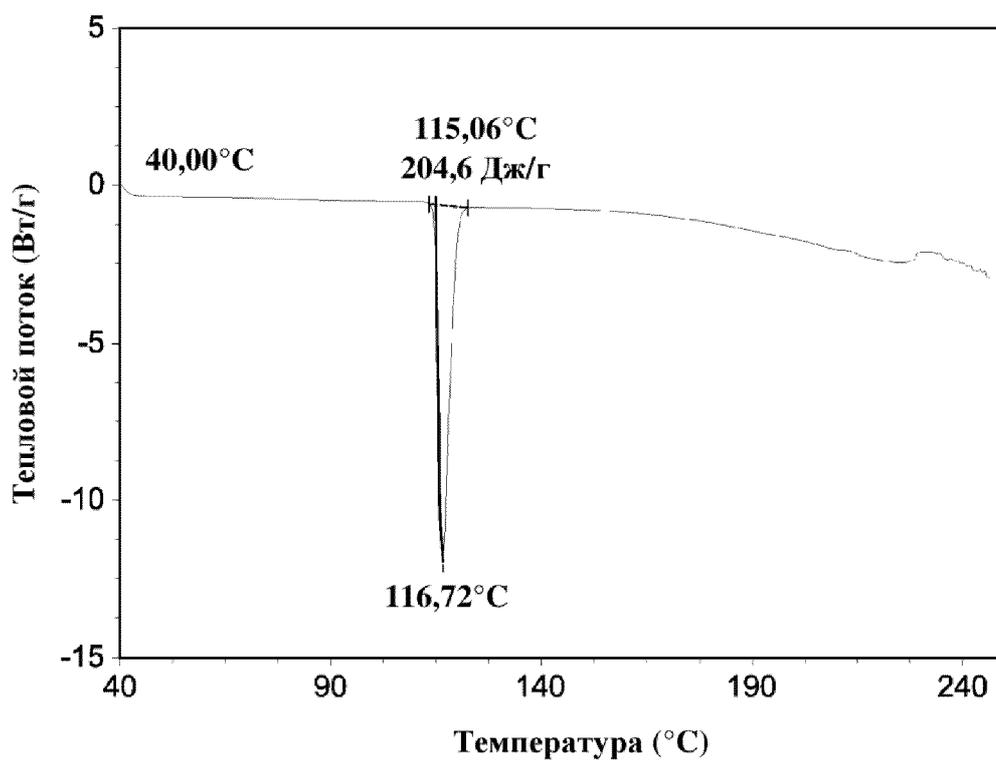
ХРРД-ДИАГРАММА ФОРМЫ А:



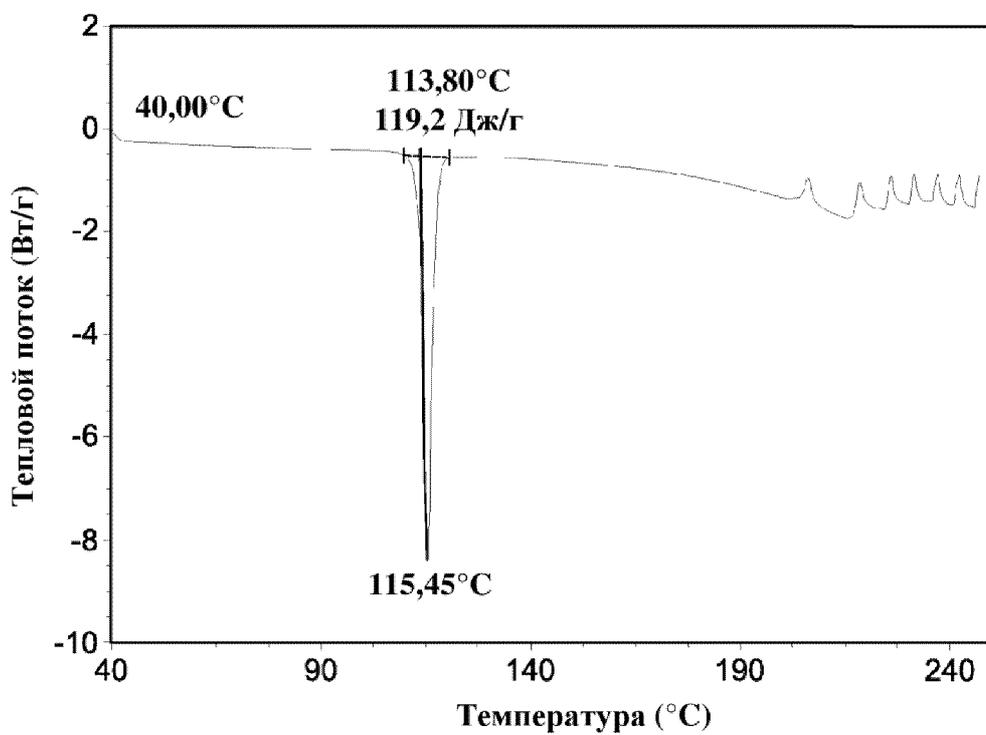
ФИГ. 1



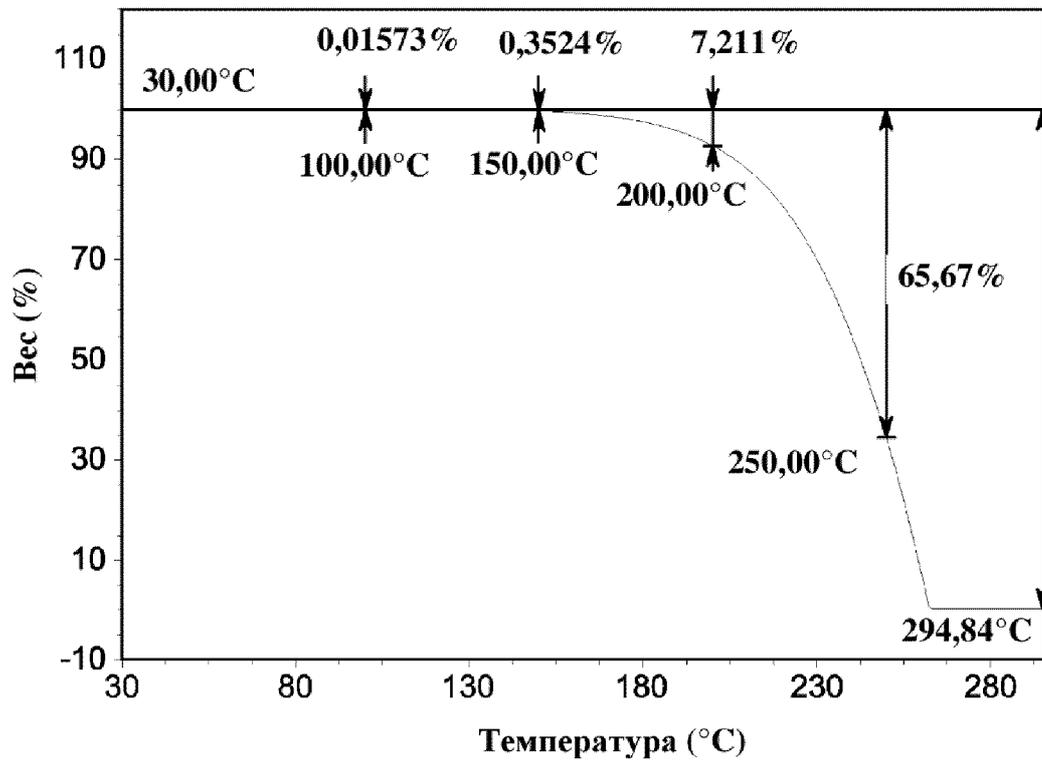
ФИГ. 2



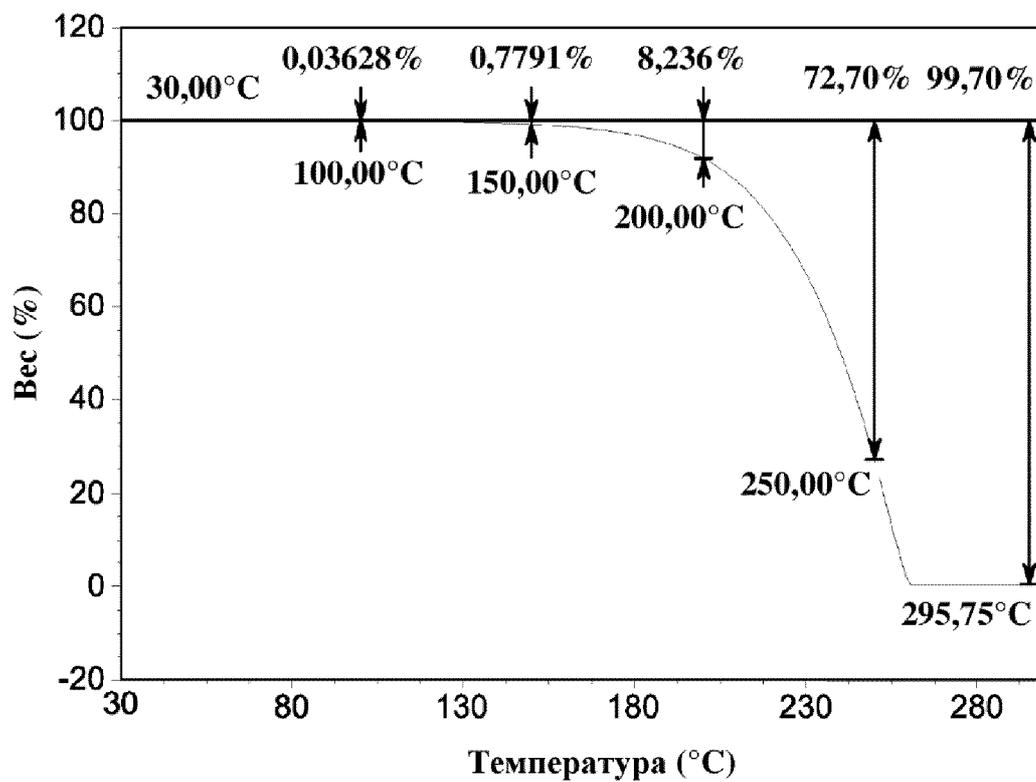
ФИГ. 3



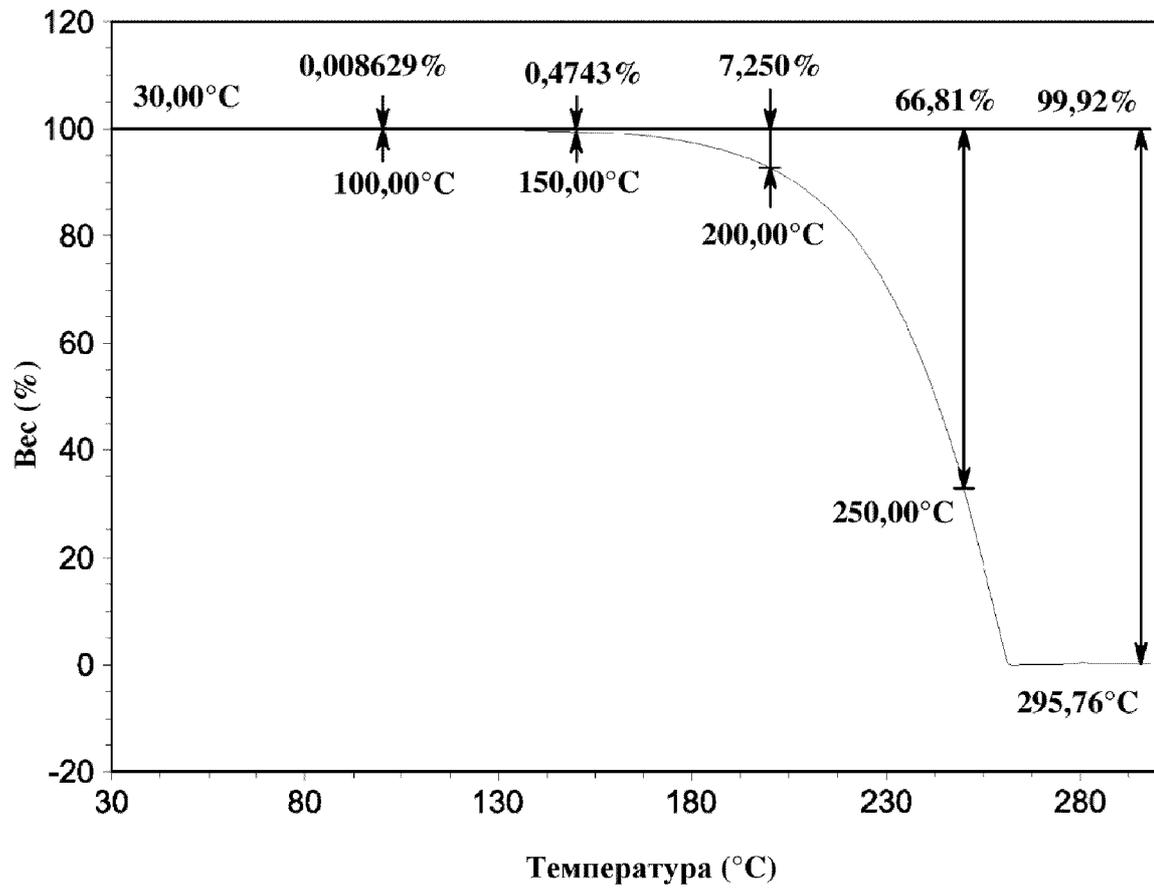
ФИГ. 4



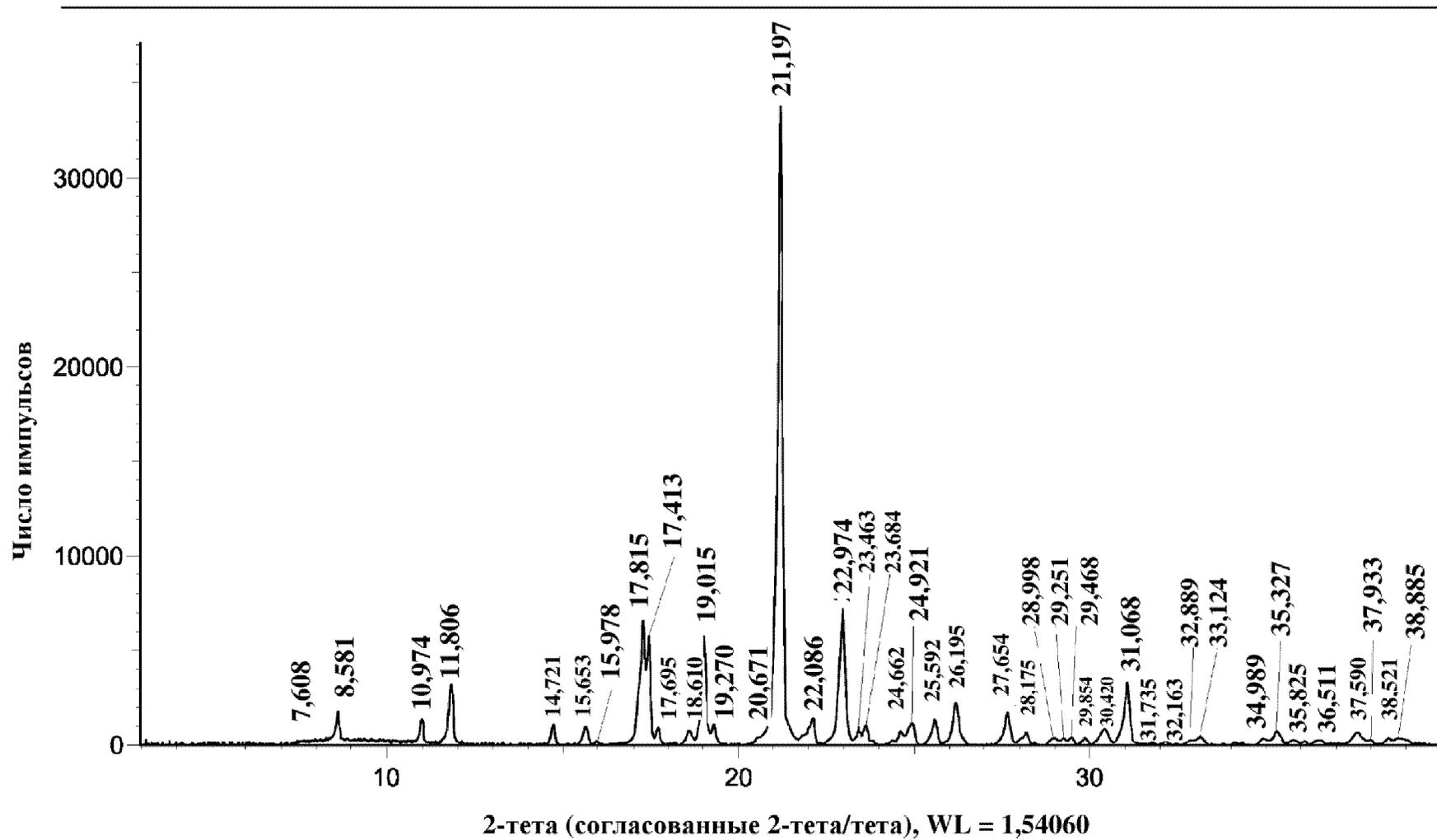
ФИГ. 5



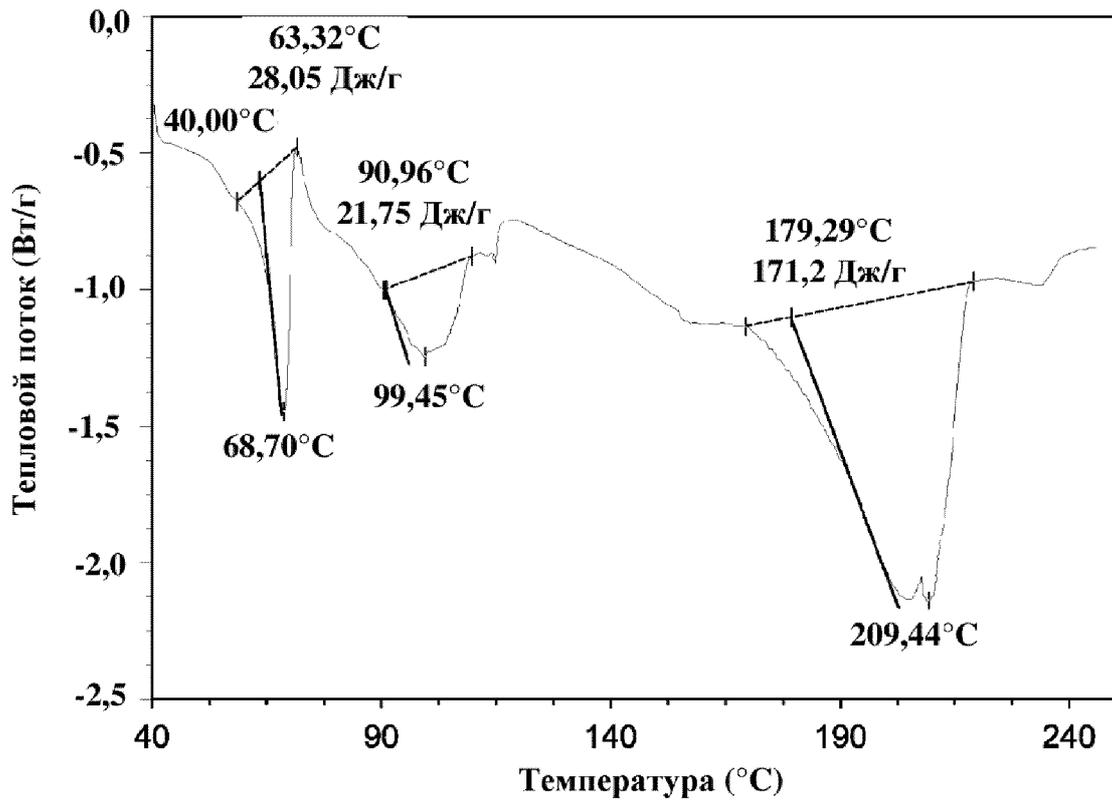
ФИГ. 6



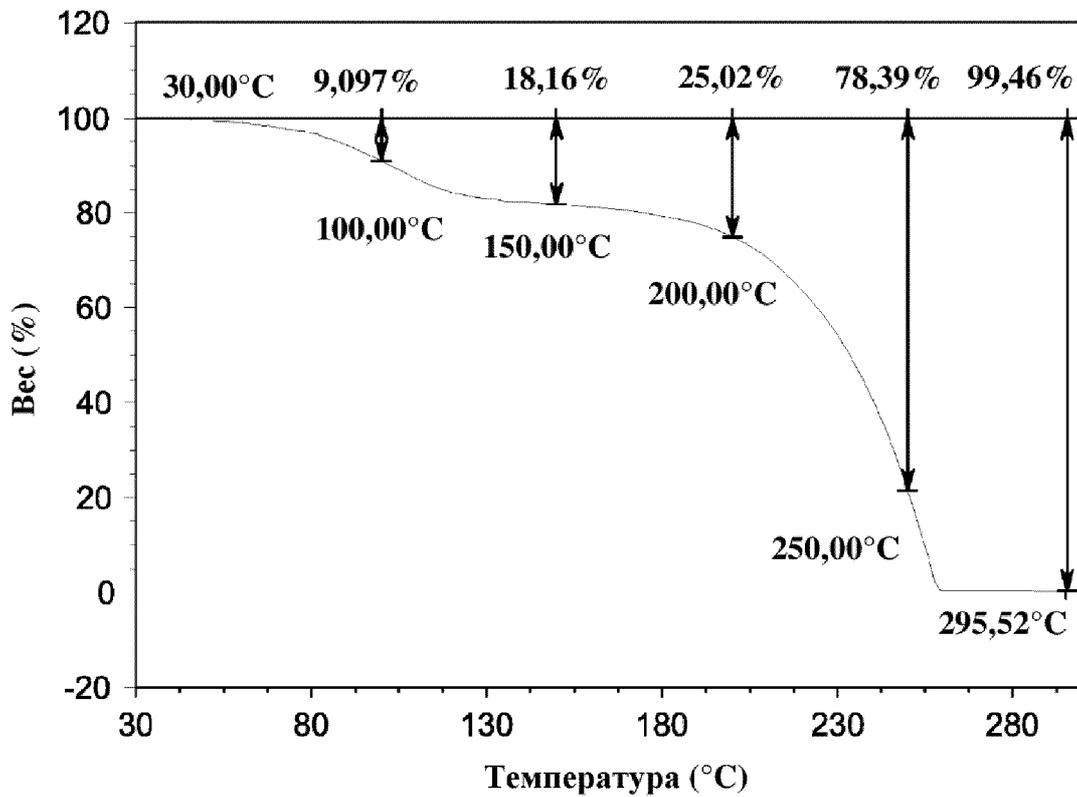
ФИГ. 7



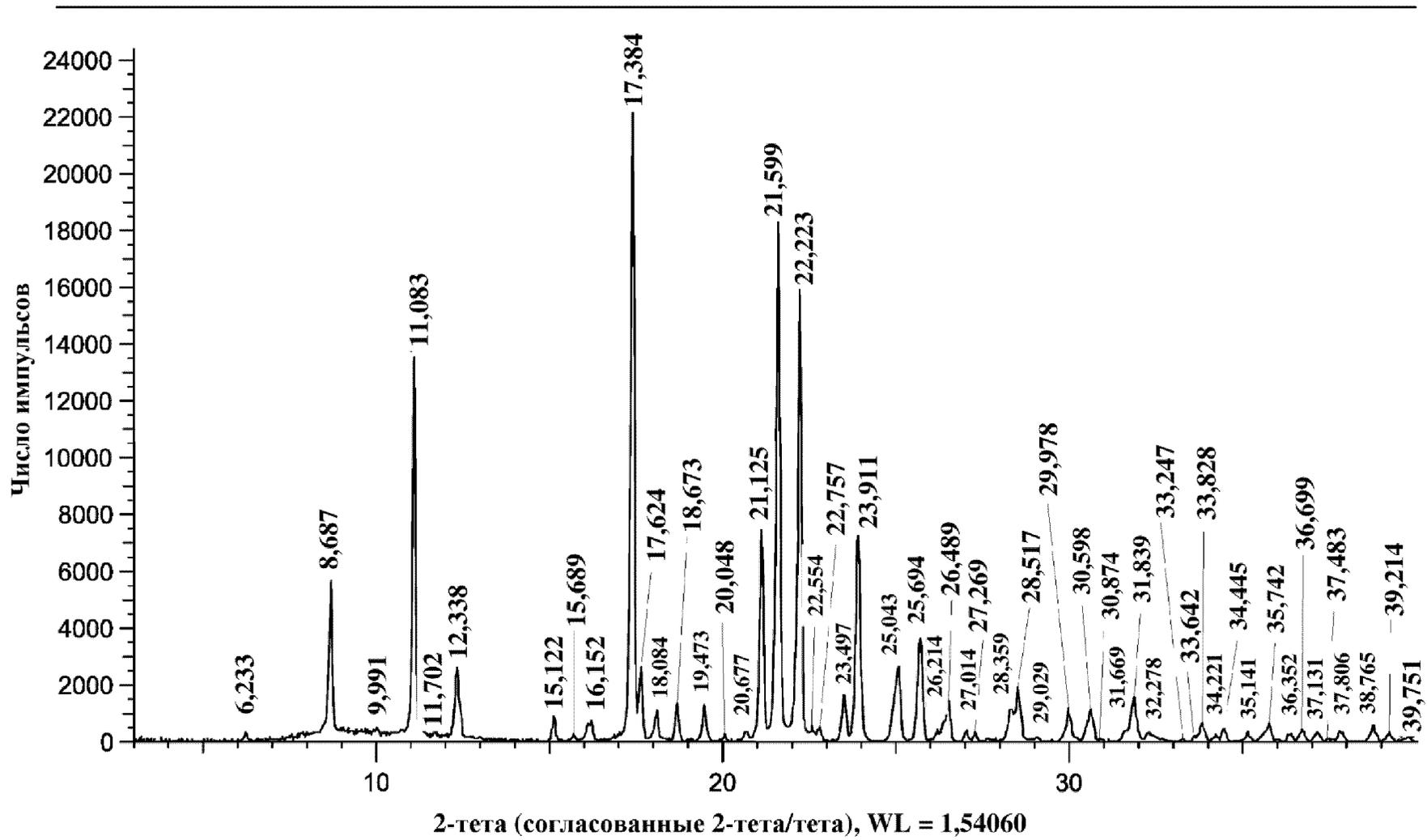
ФИГ. 8



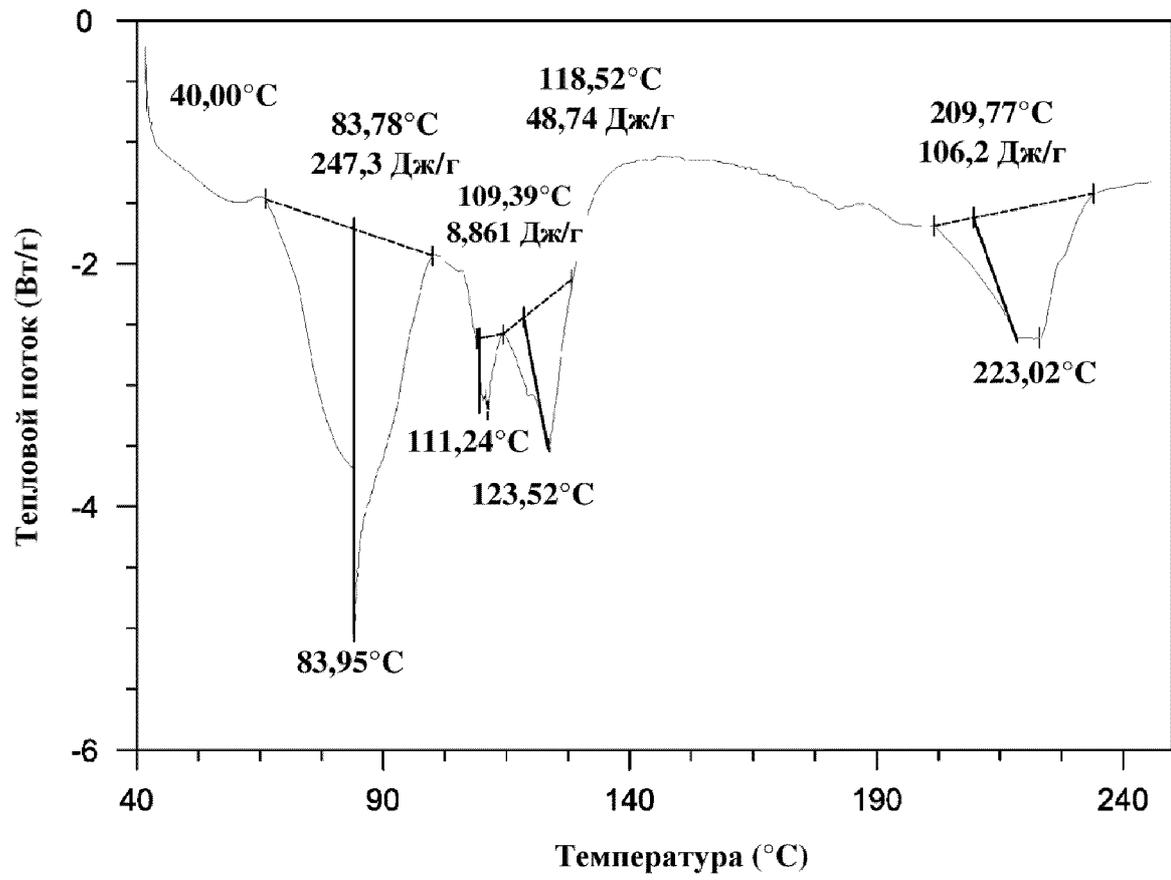
ФИГ. 9



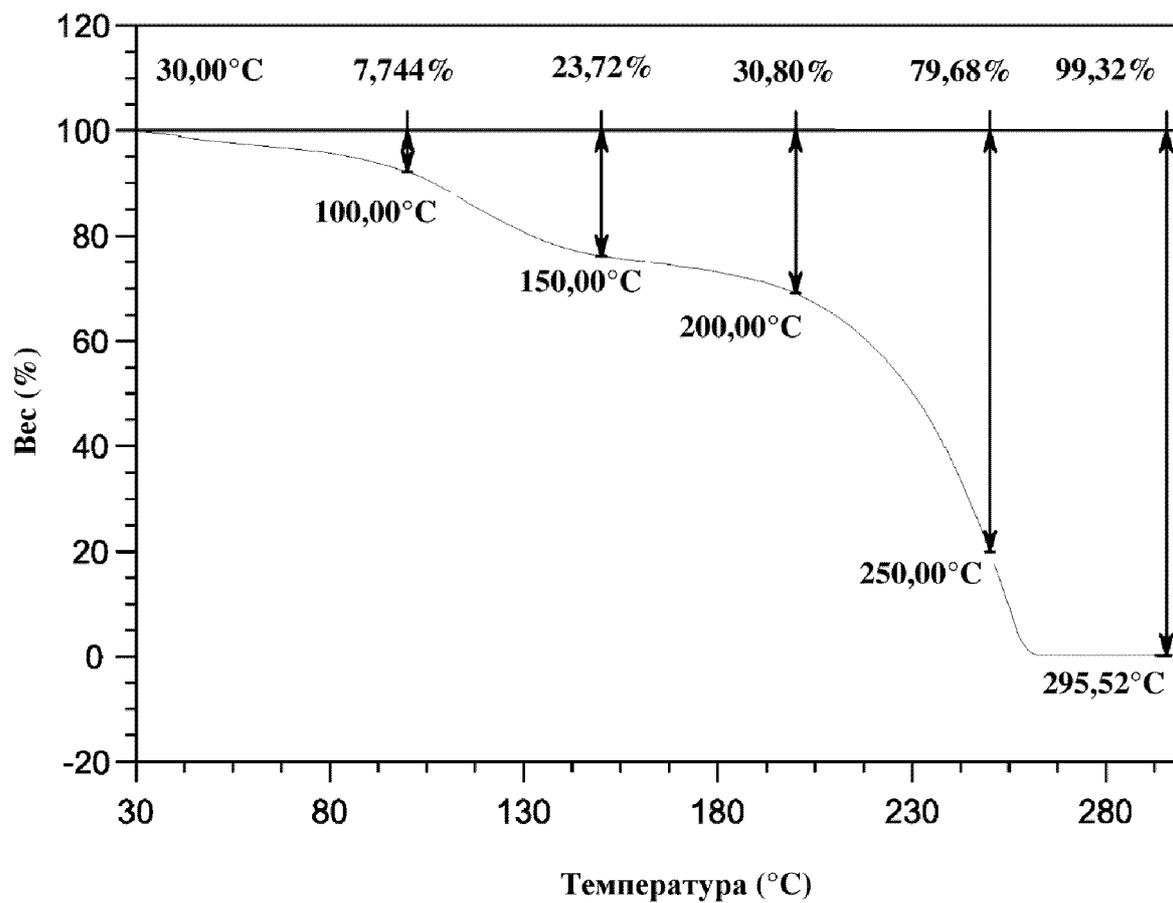
ФИГ. 10



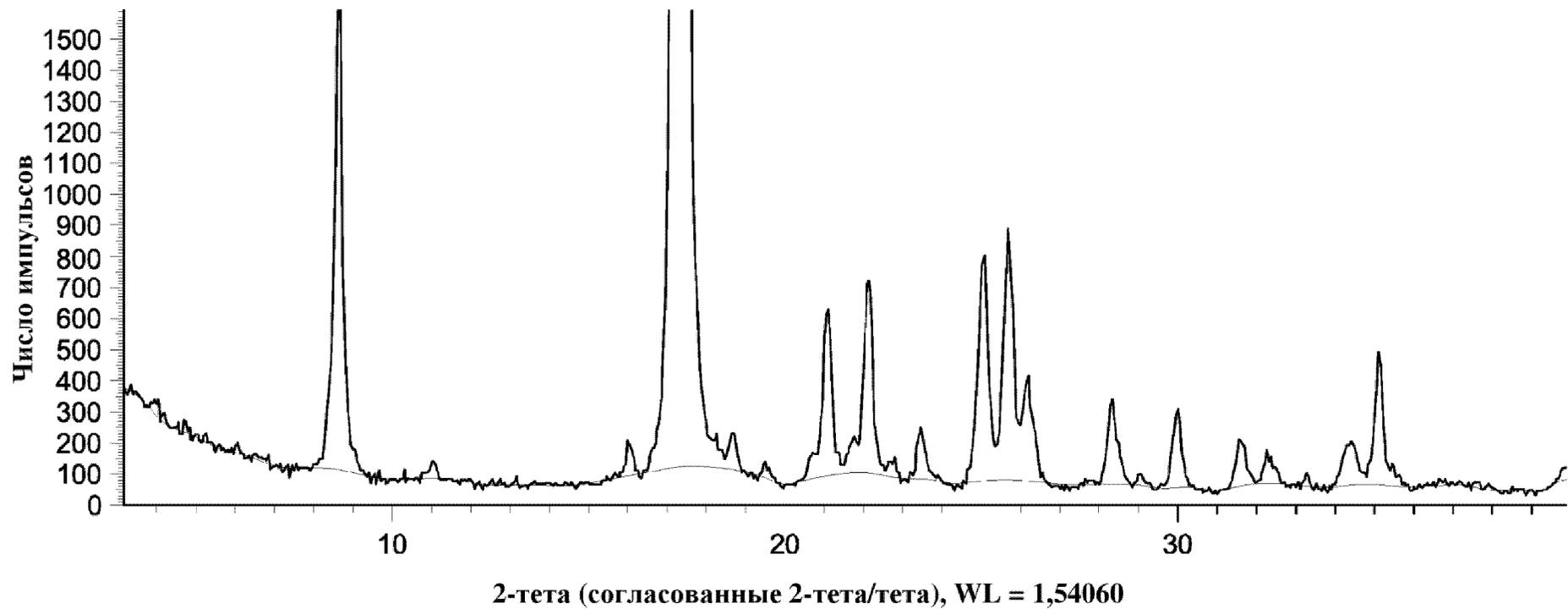
ФИГ. 11



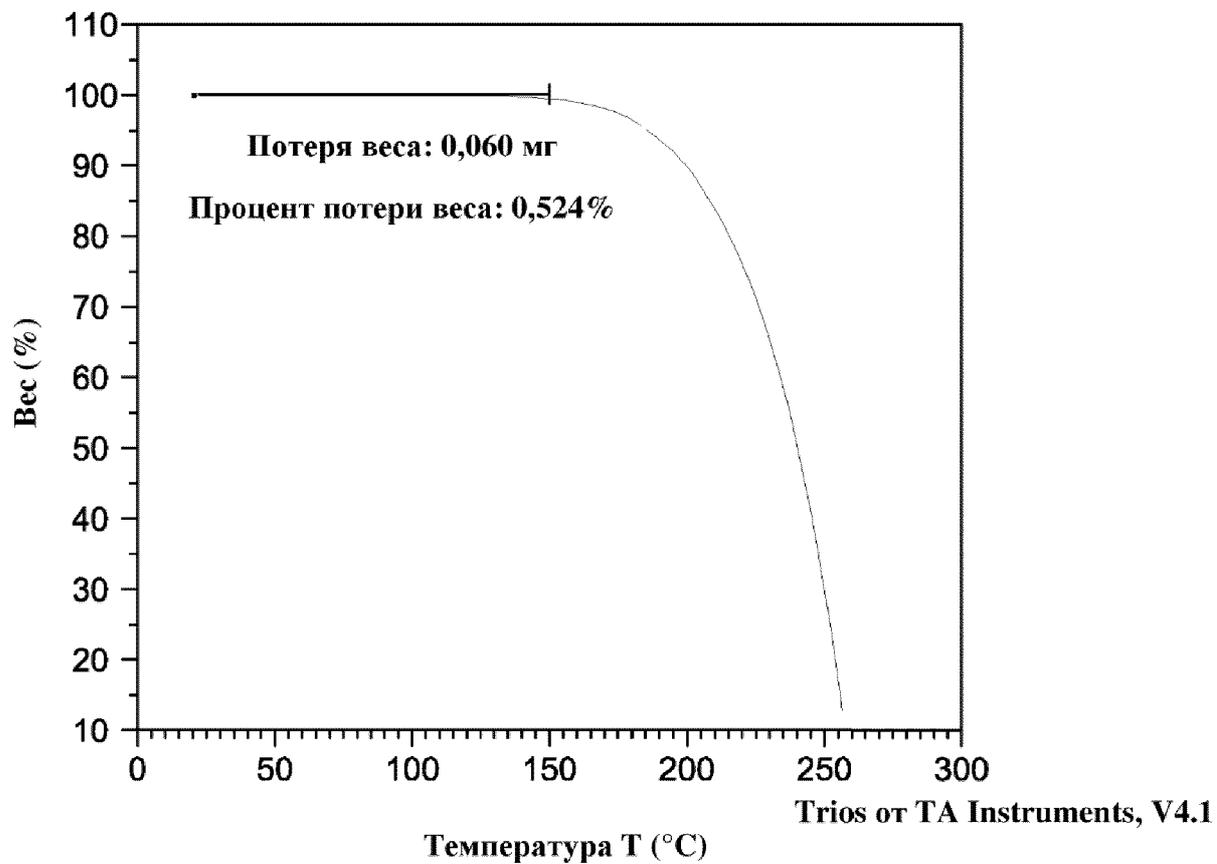
ФИГ. 12



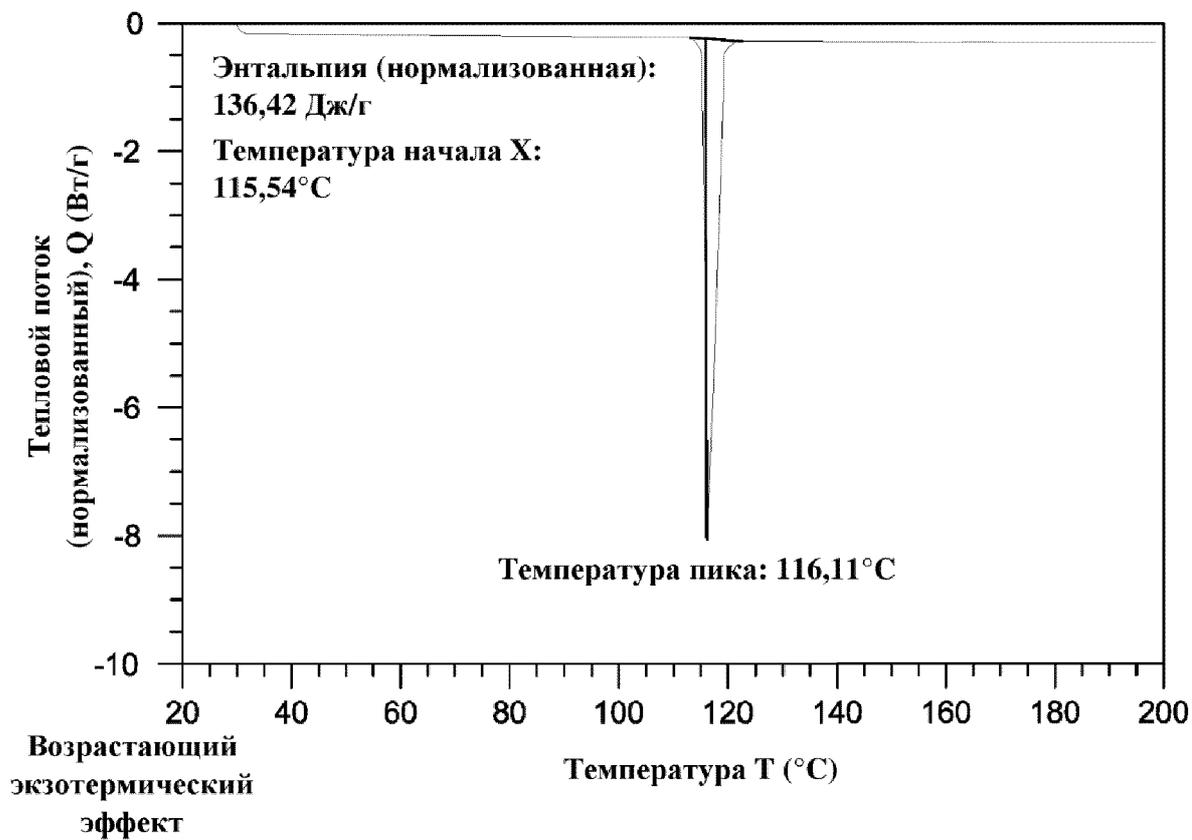
ФИГ. 13



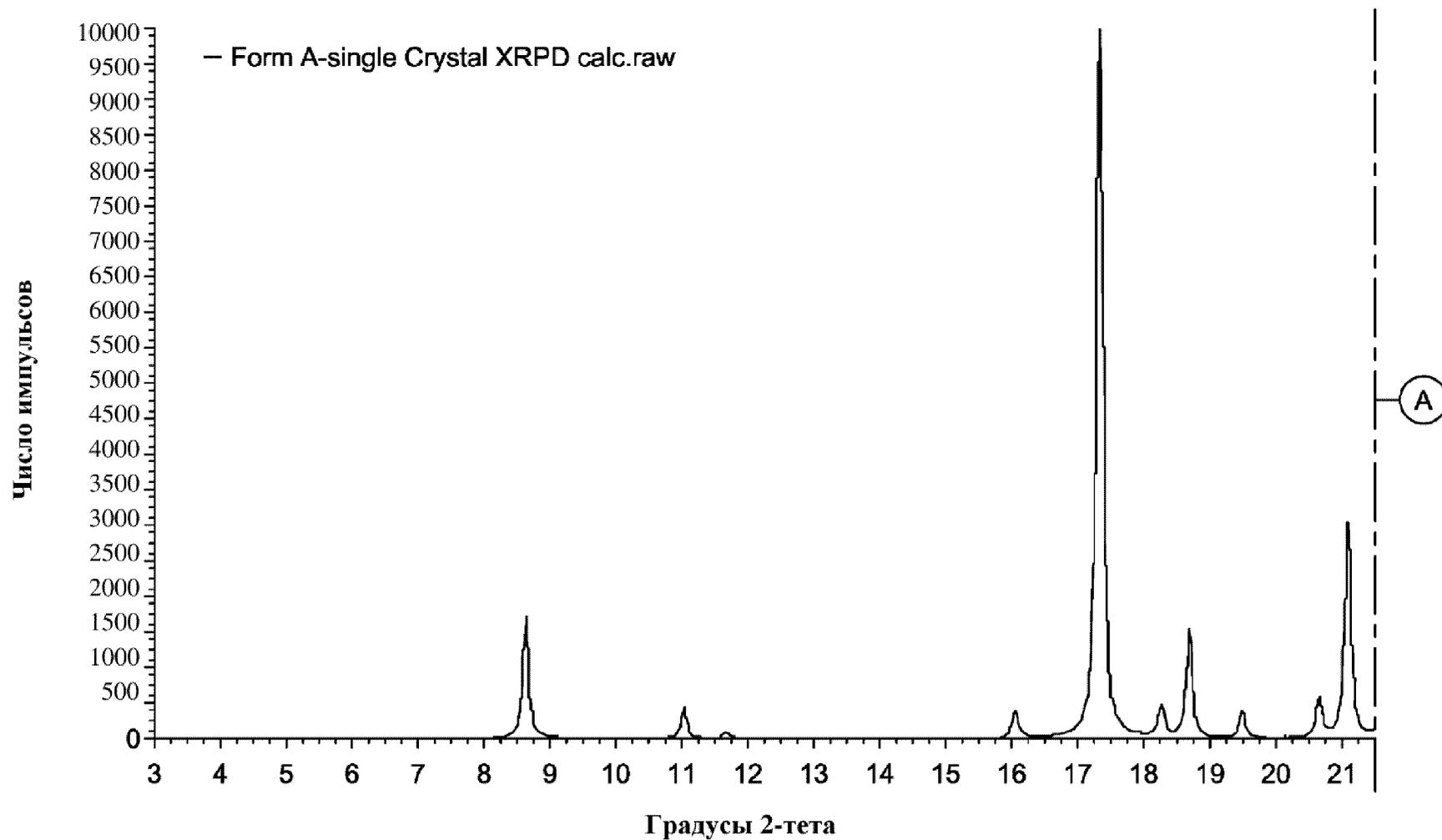
**ФИГ. 14**



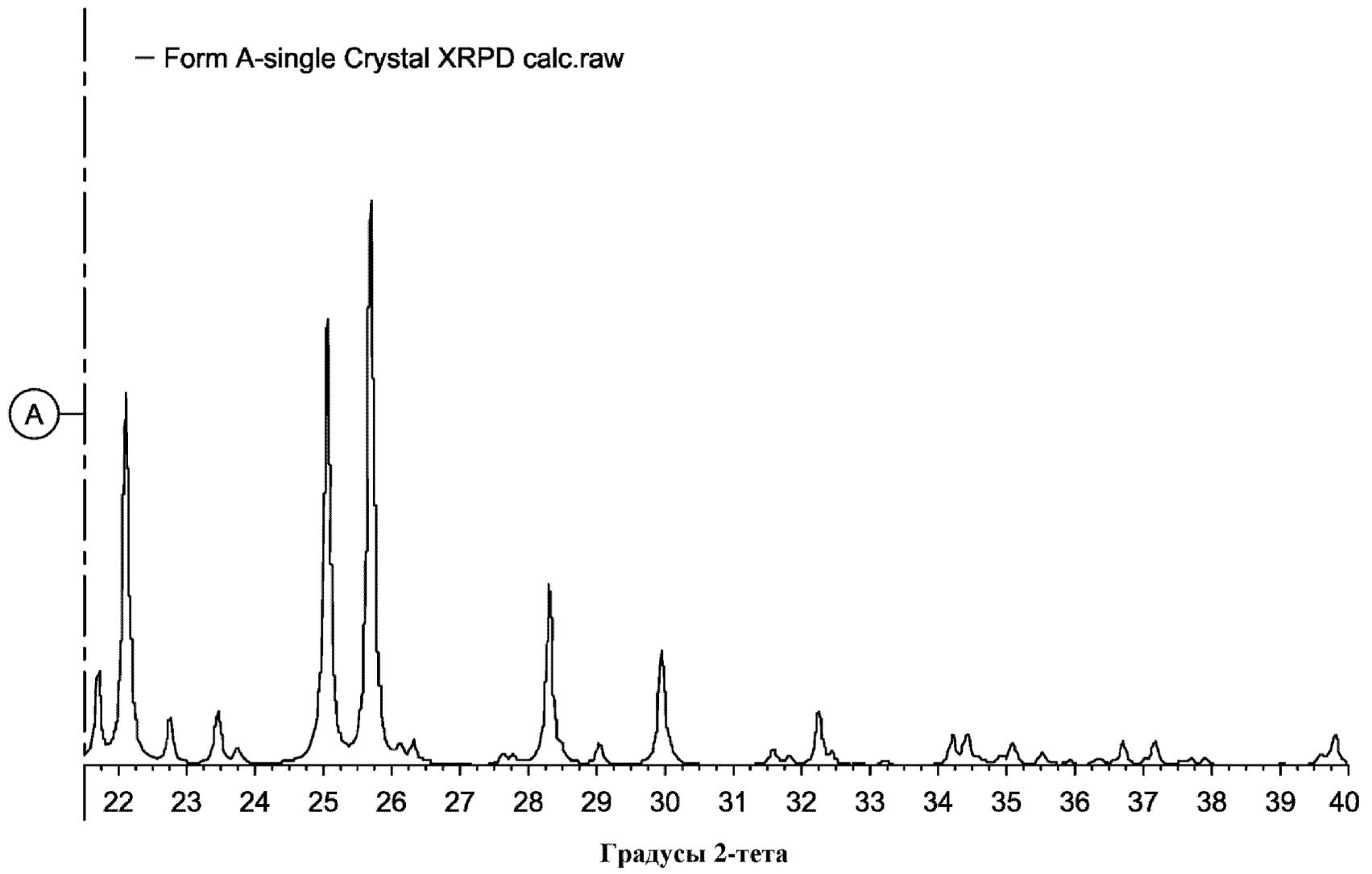
ФИГ. 15



ФИГ. 16

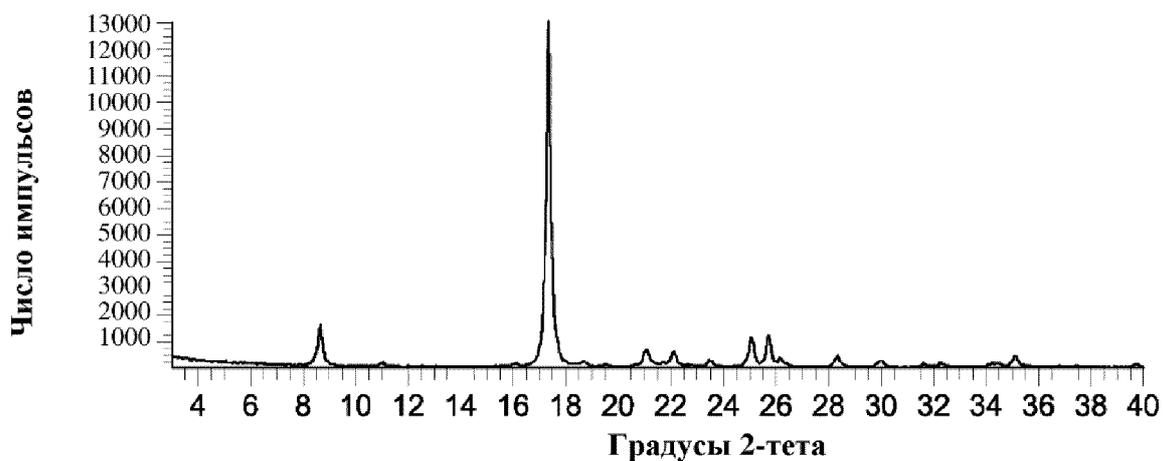


ФИГ. 17

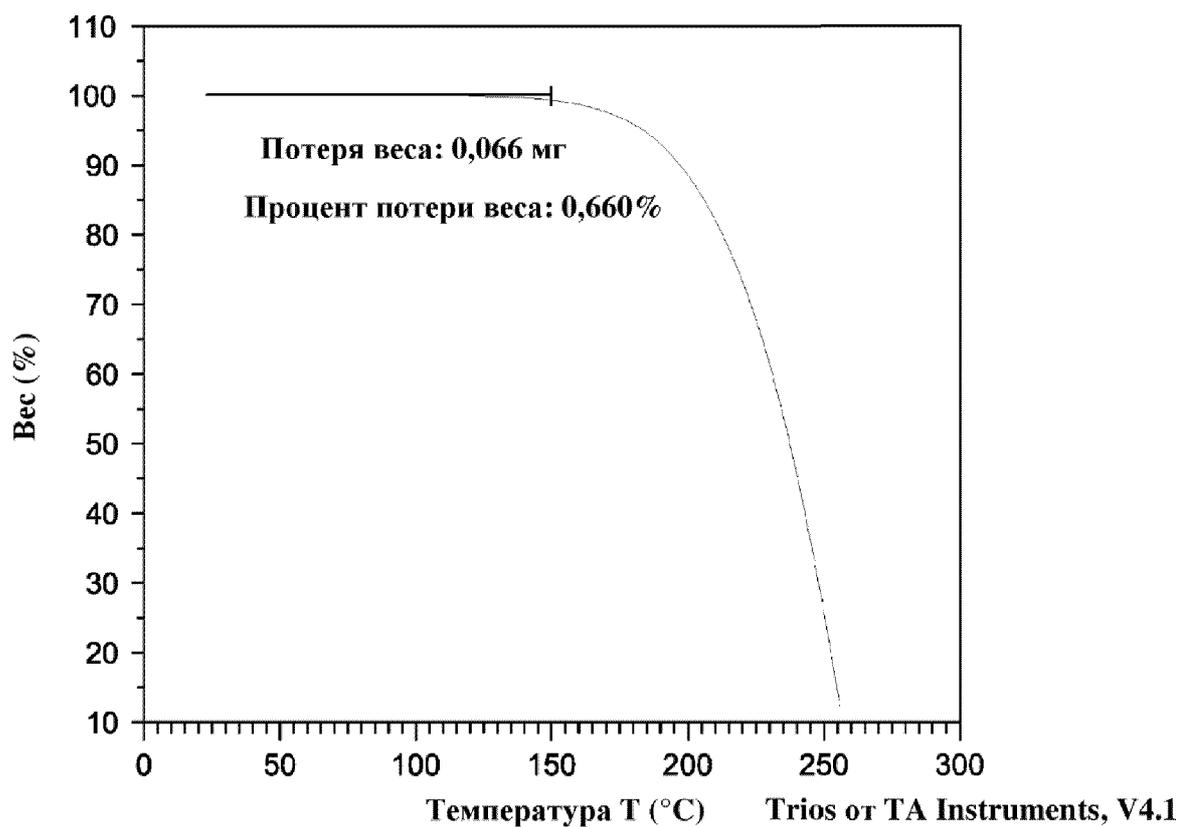


**ФИГ. 17 (продолжение)**

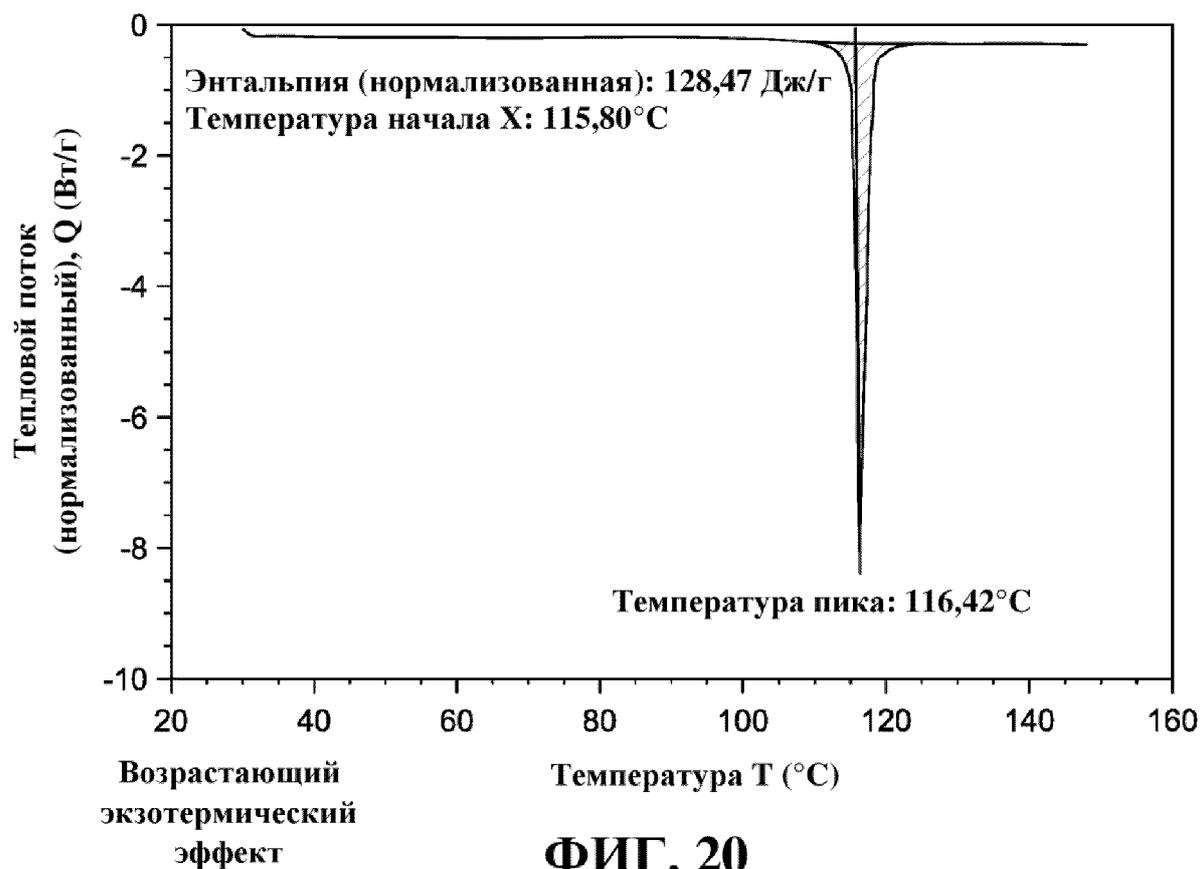
16/33



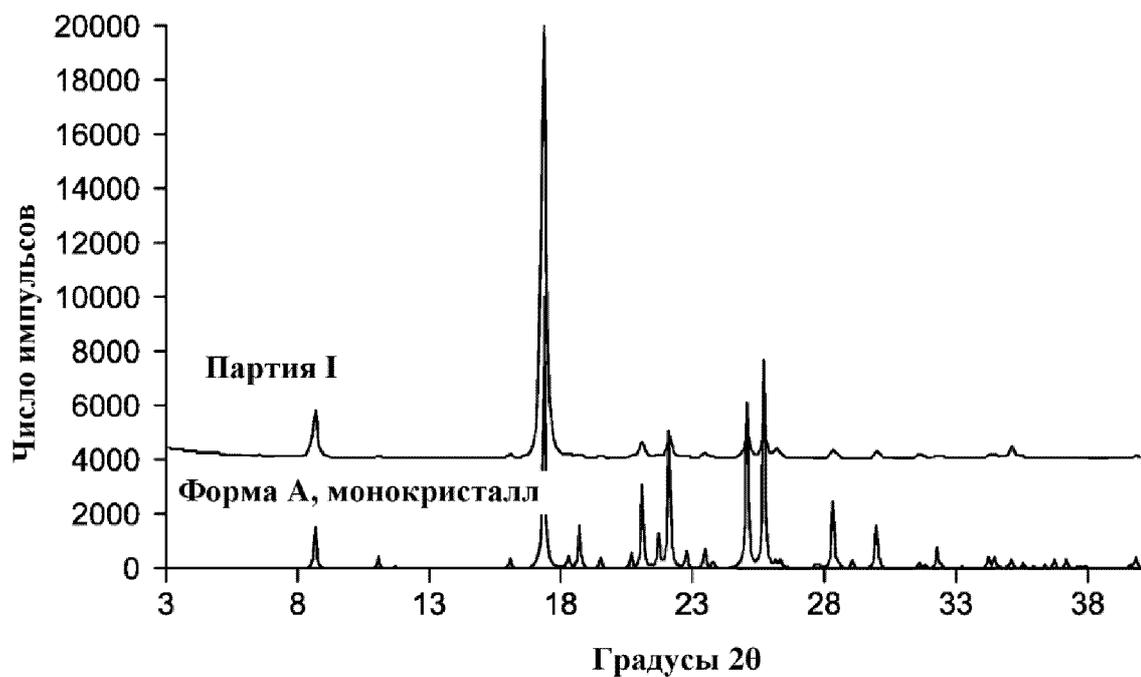
**ФИГ. 18**



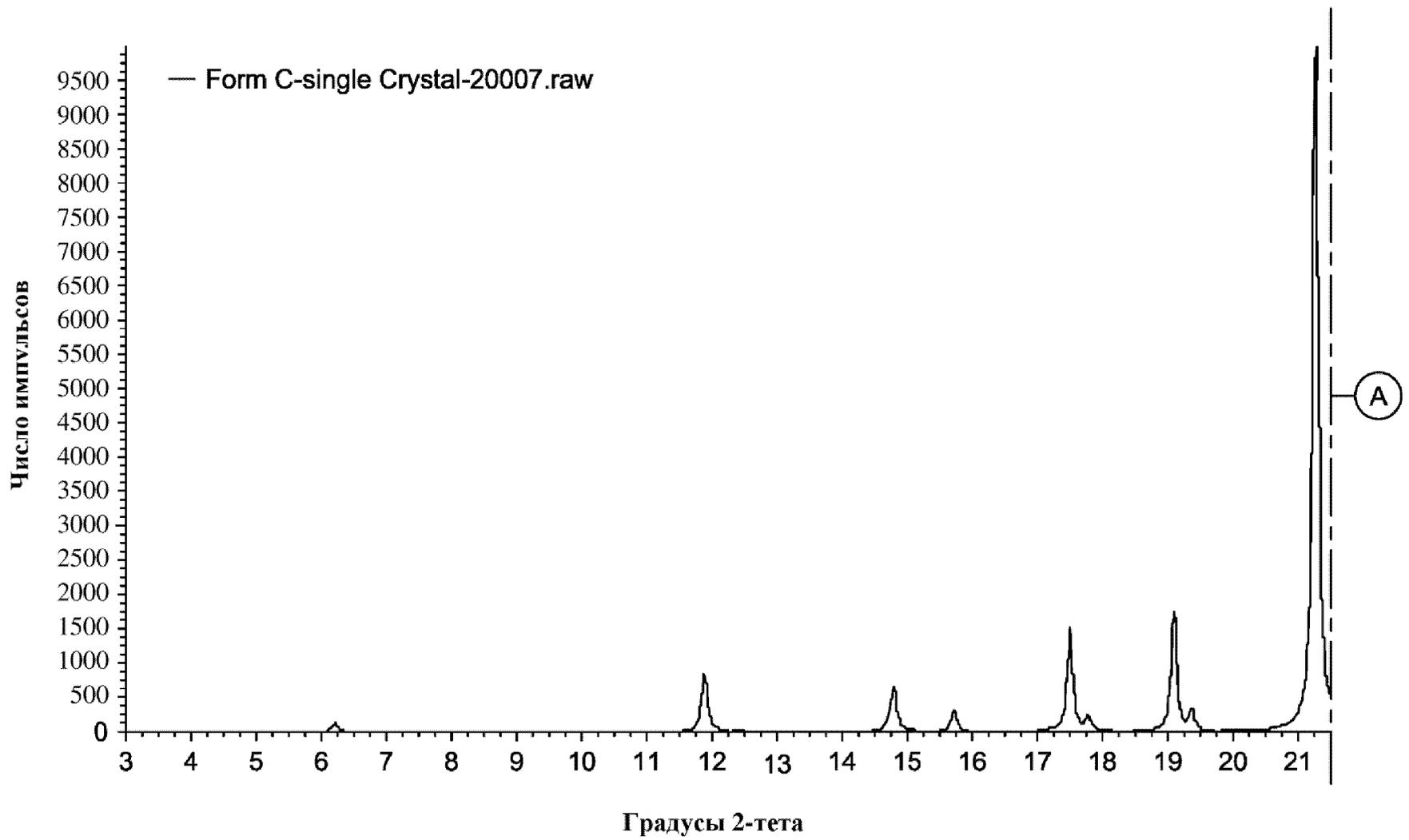
**ФИГ. 19**



ФИГ. 20

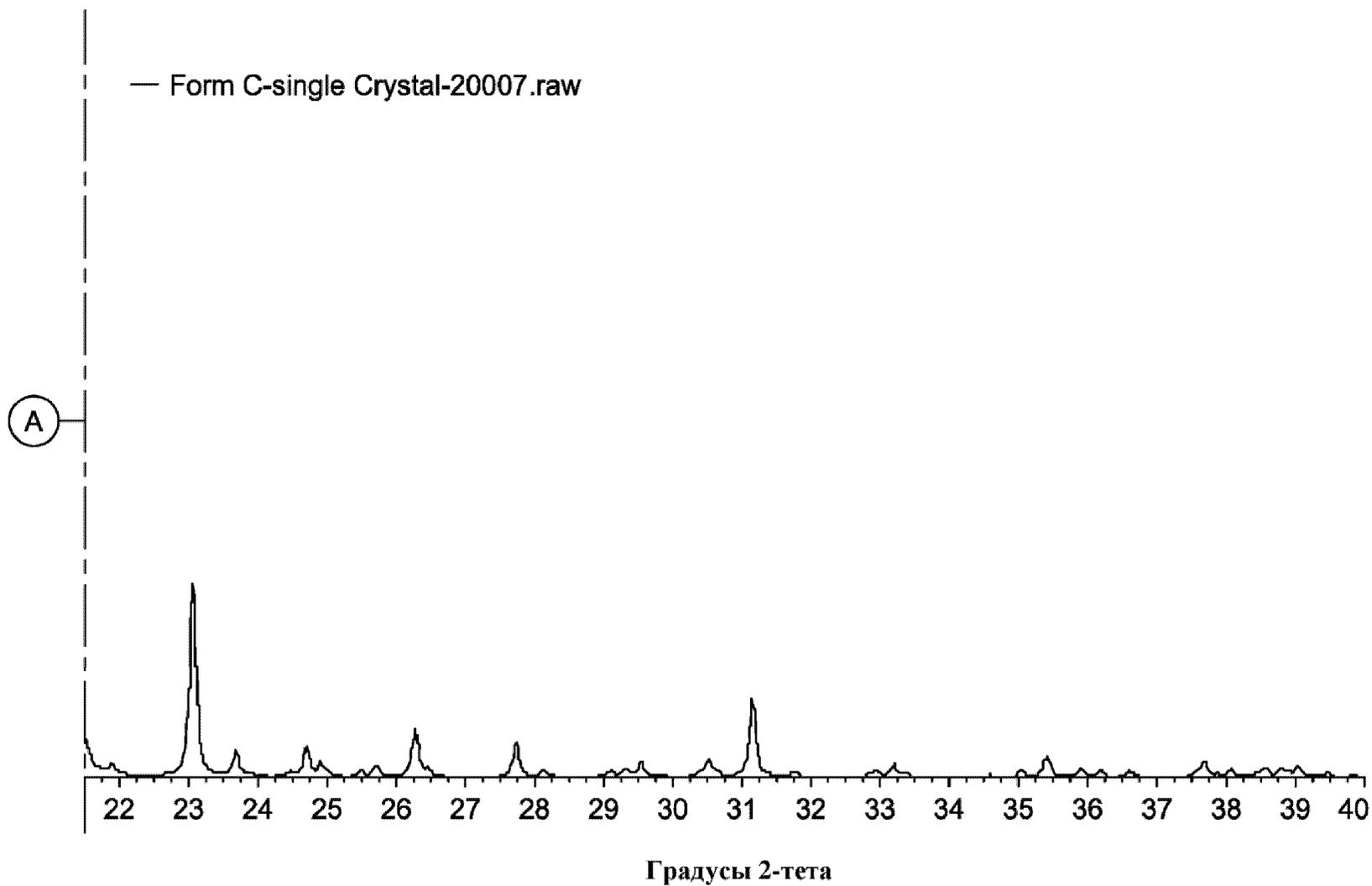


ФИГ. 21

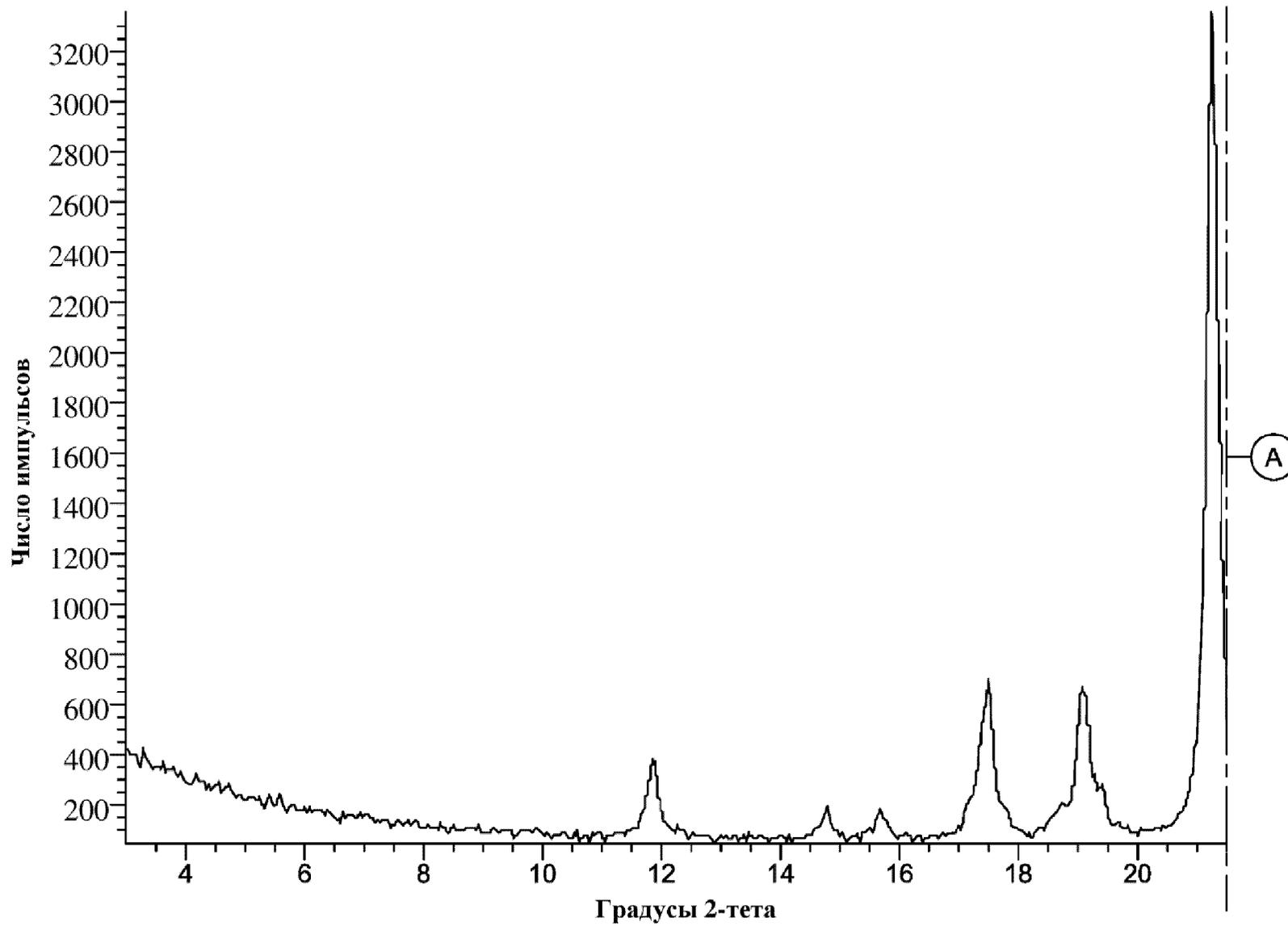


18/33

ФИГ. 22

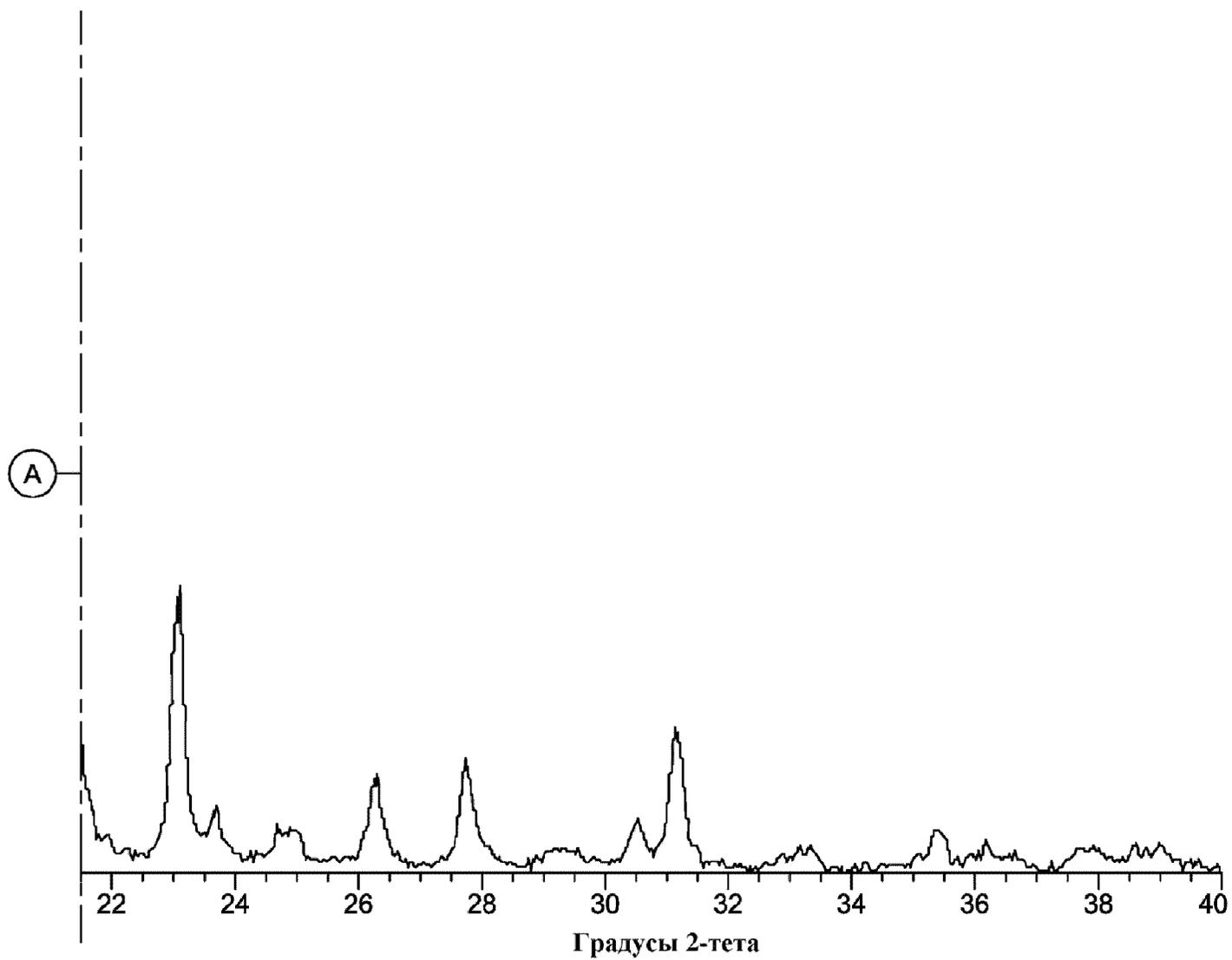


**ФИГ. 22 (продолжение)**

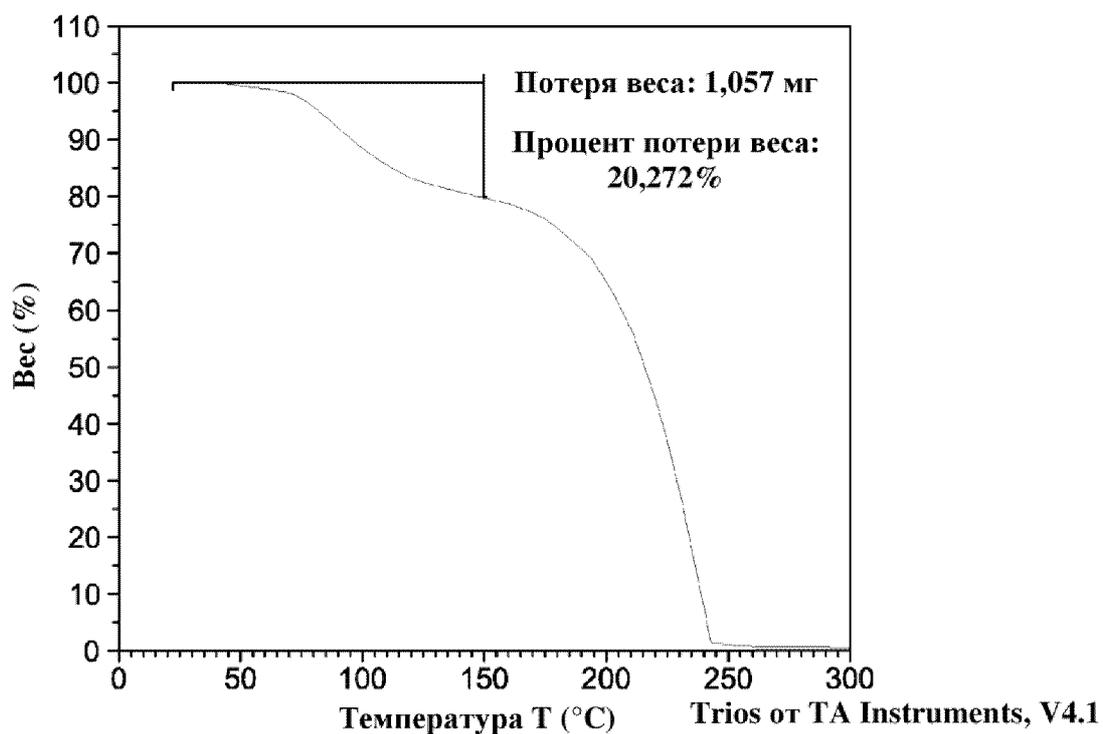


ФИГ. 23

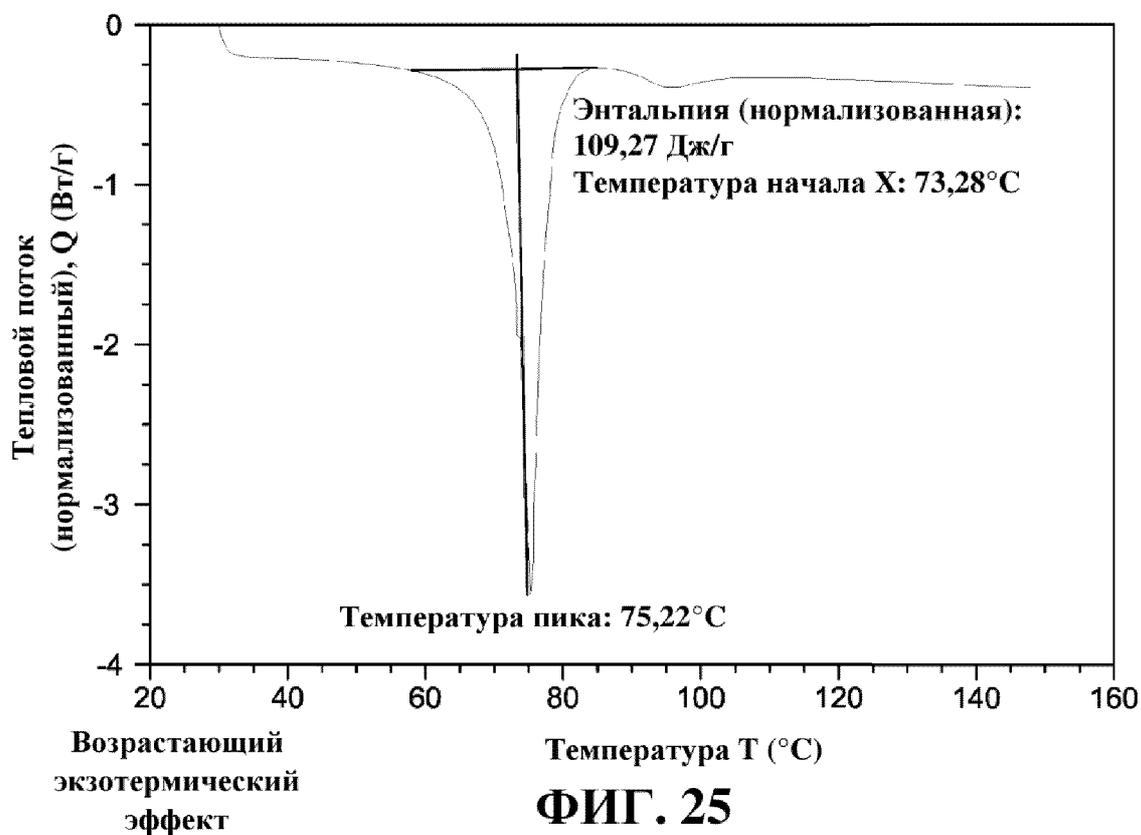
20/33



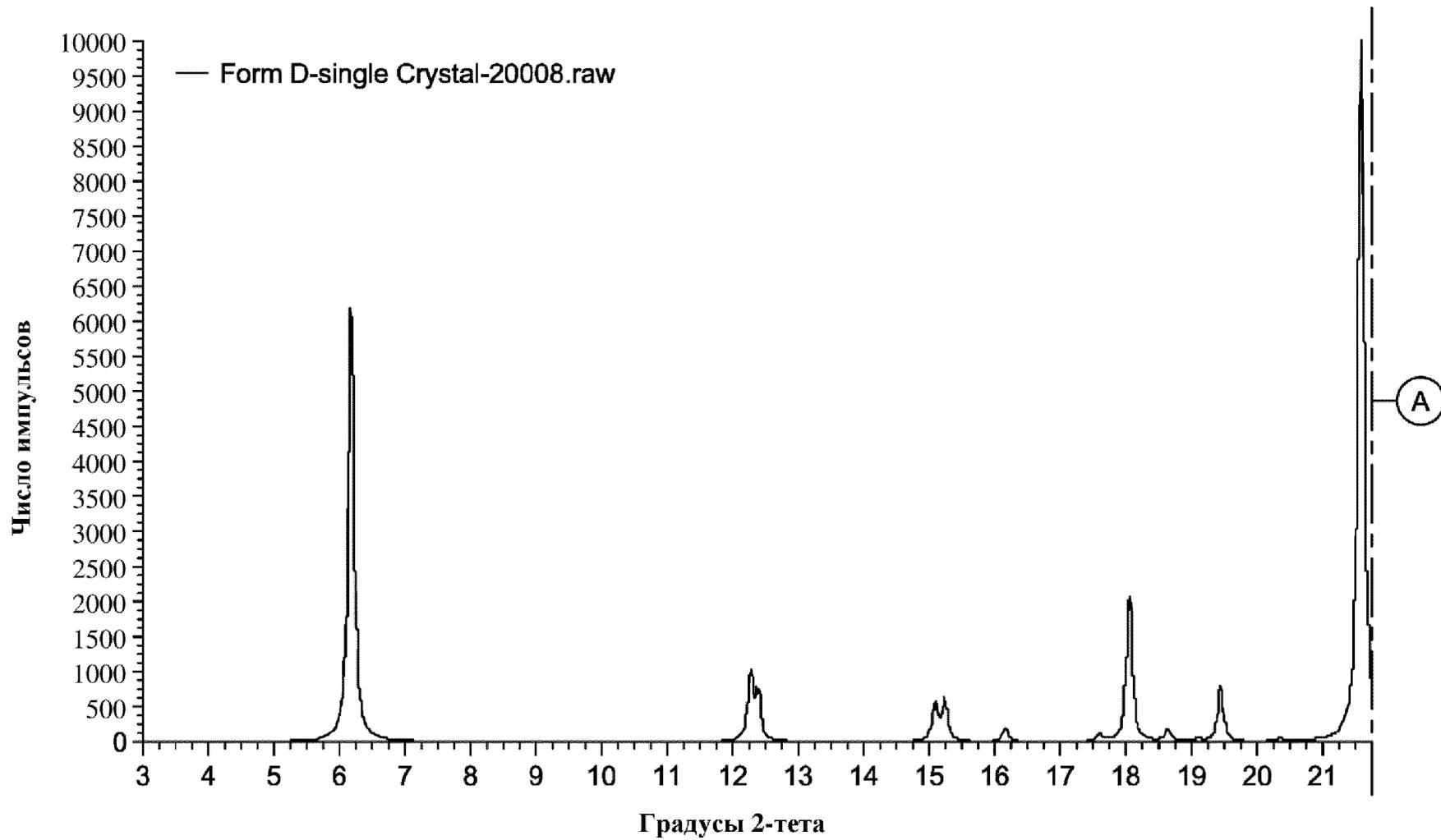
**ФИГ. 23 (продолжение)**



ФИГ. 24

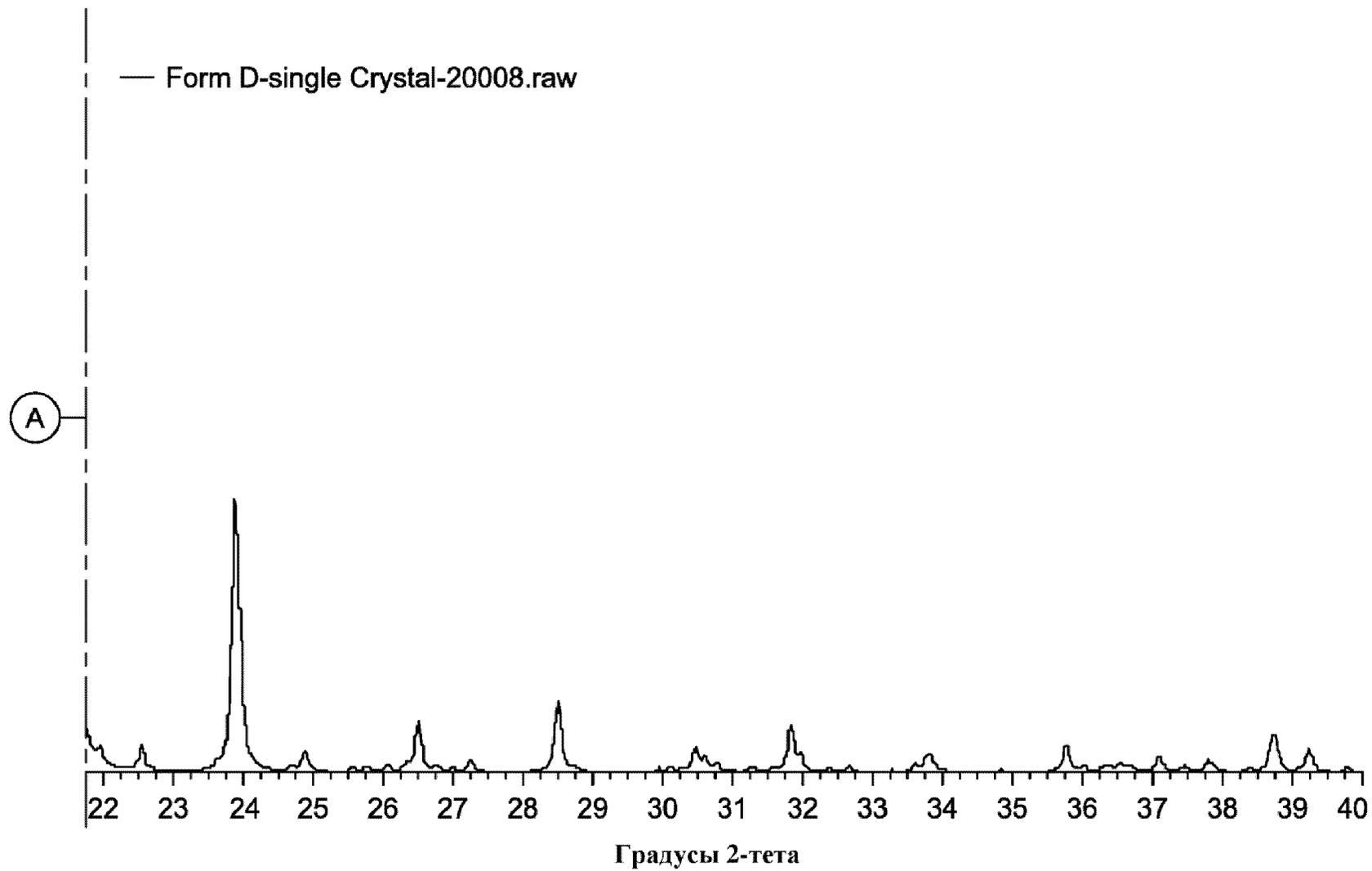


ФИГ. 25

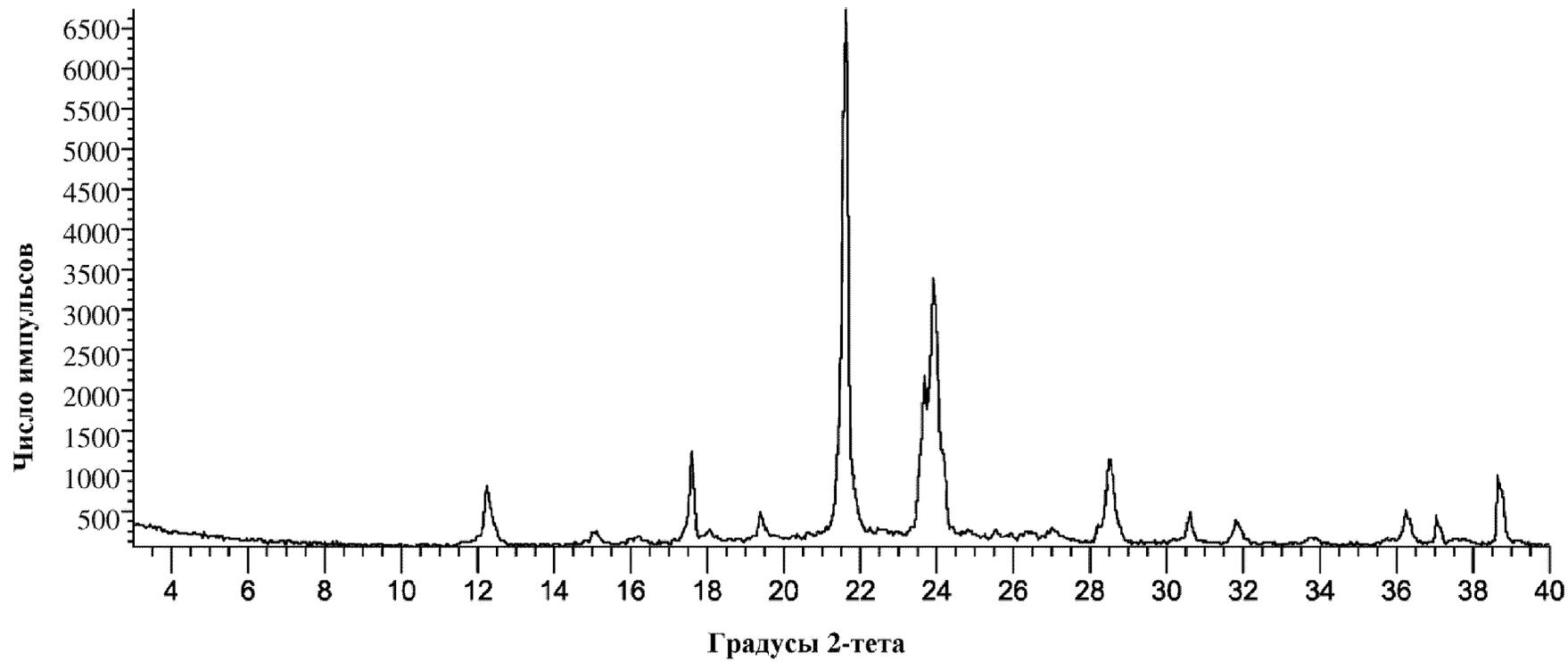


23/33

ФИГ. 26

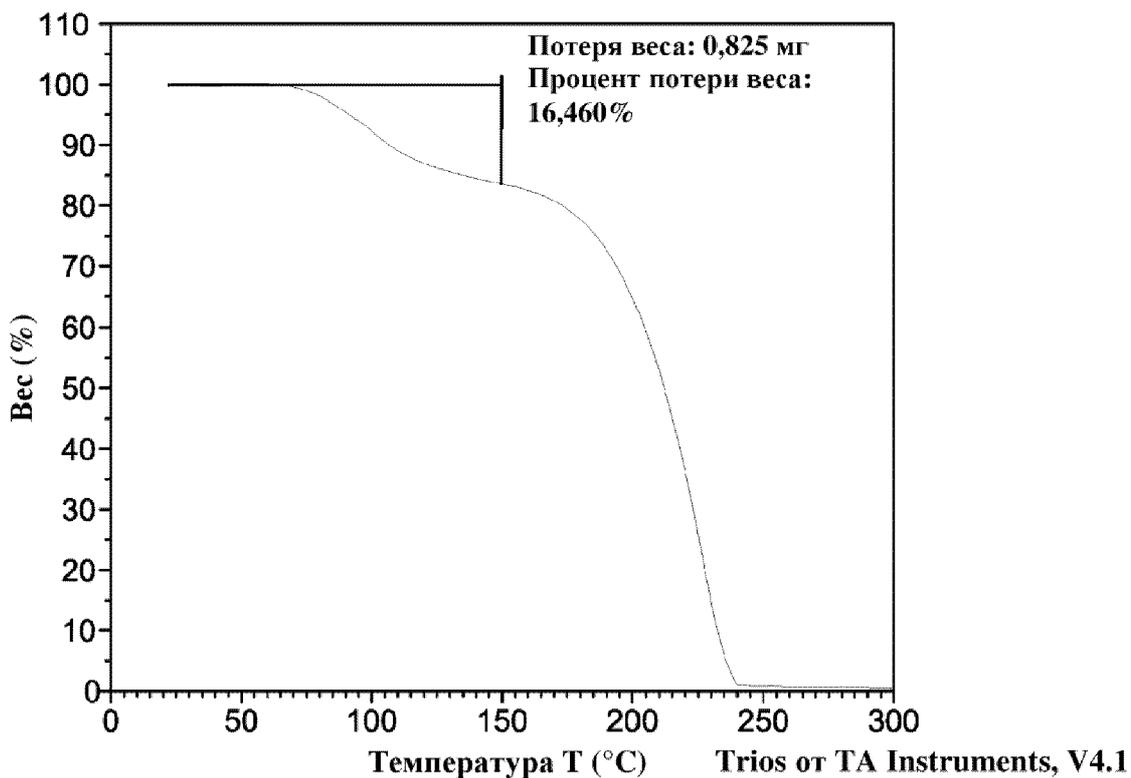


**ФИГ. 26 (продолжение)**

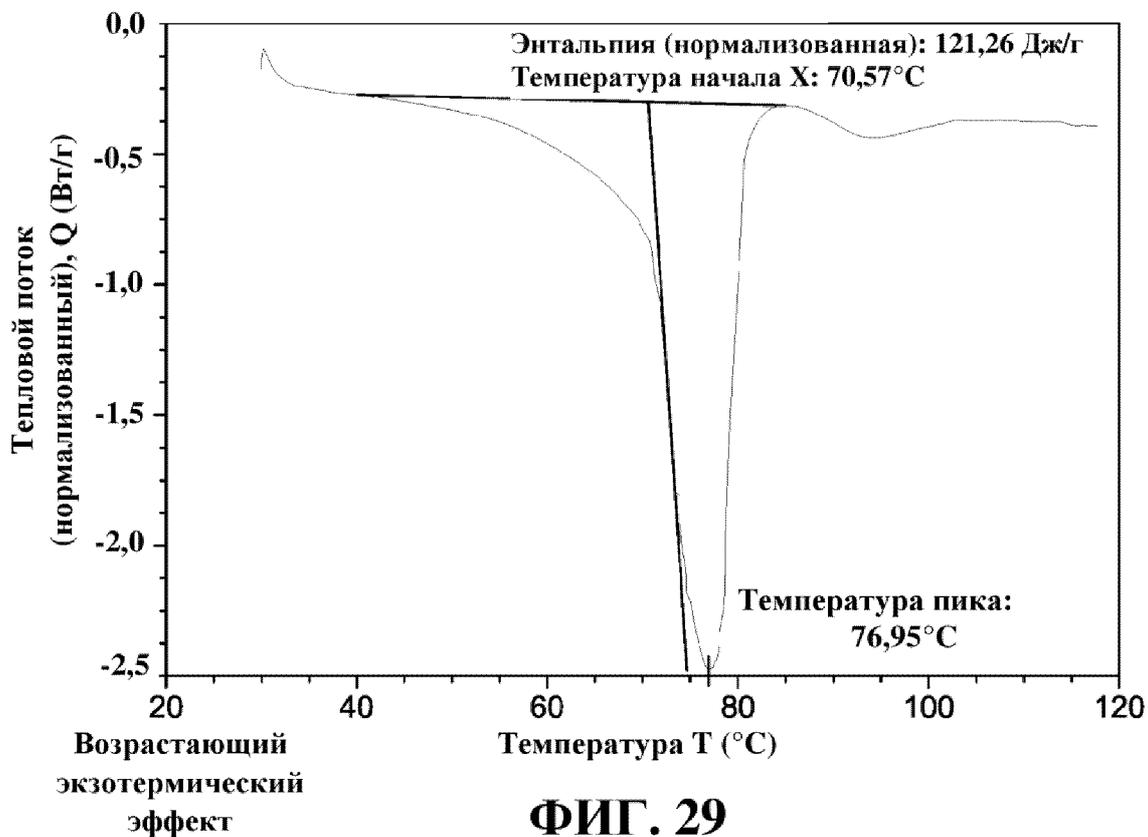


**ФИГ. 27**

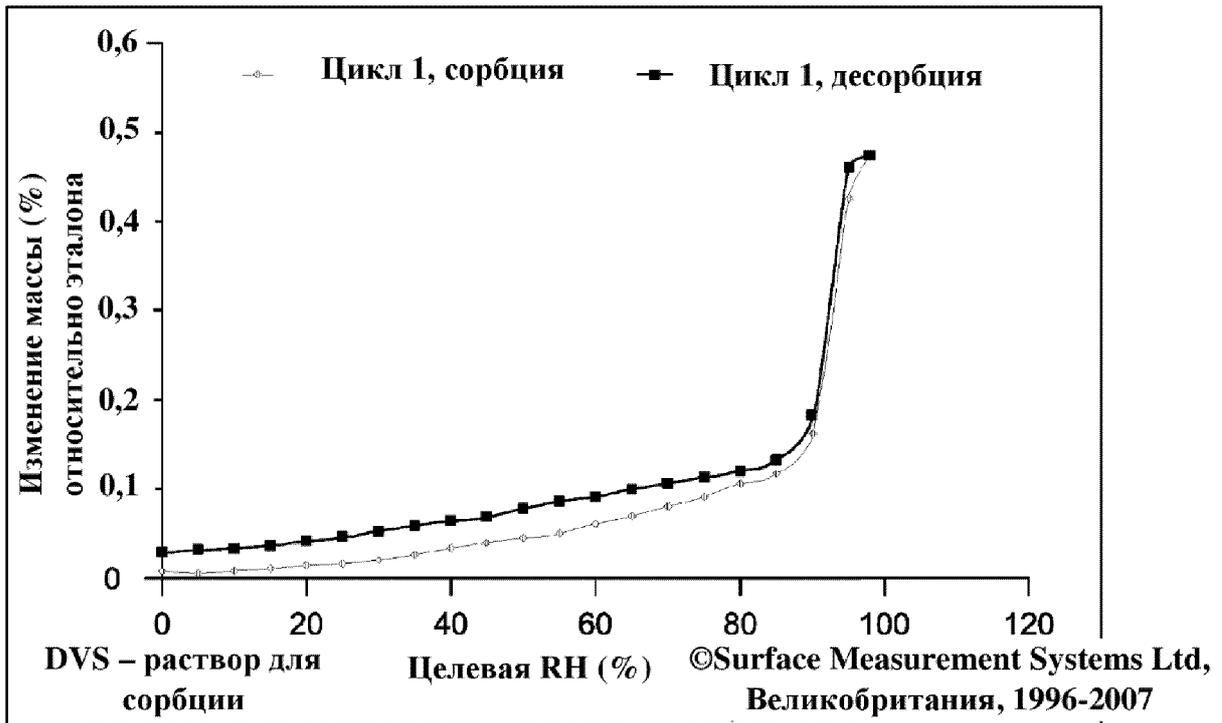
26/33



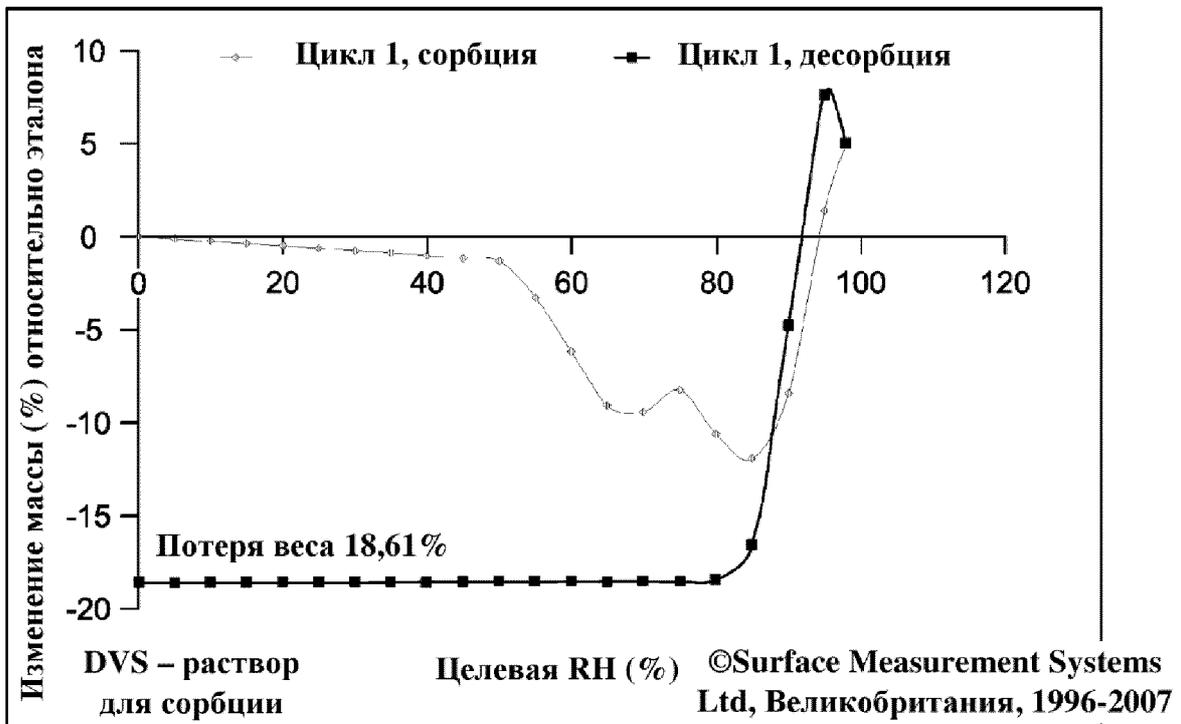
ФИГ. 28



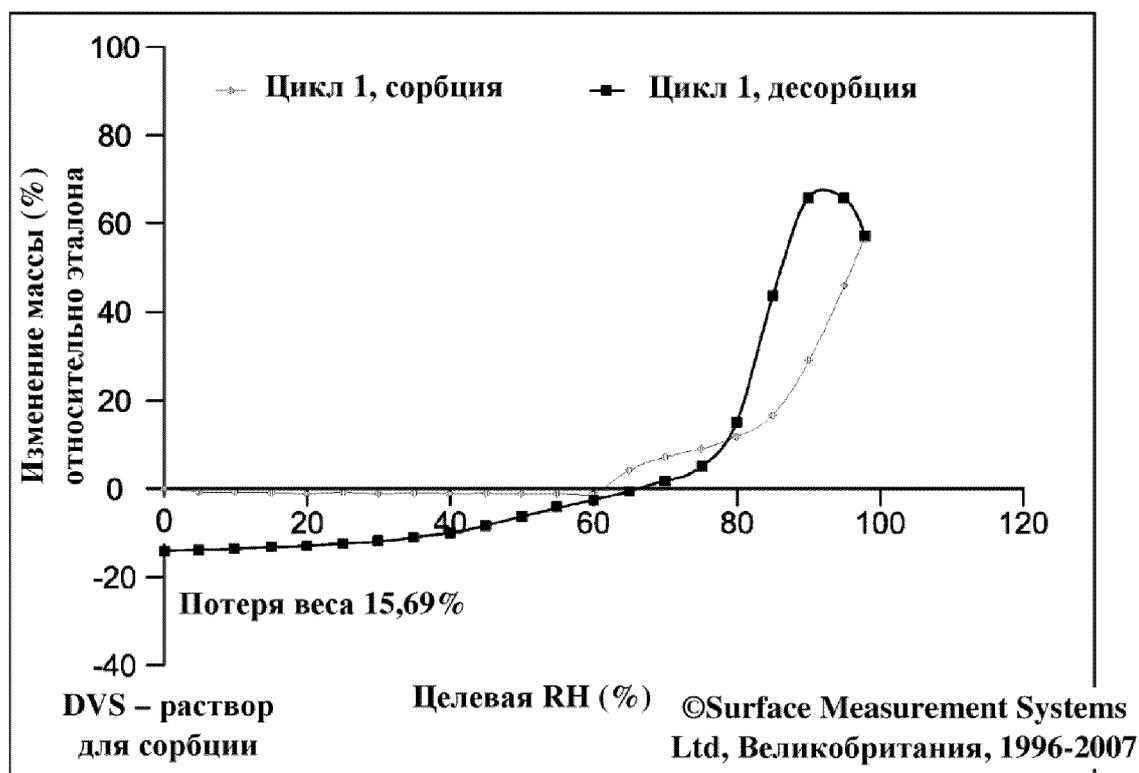
ФИГ. 29



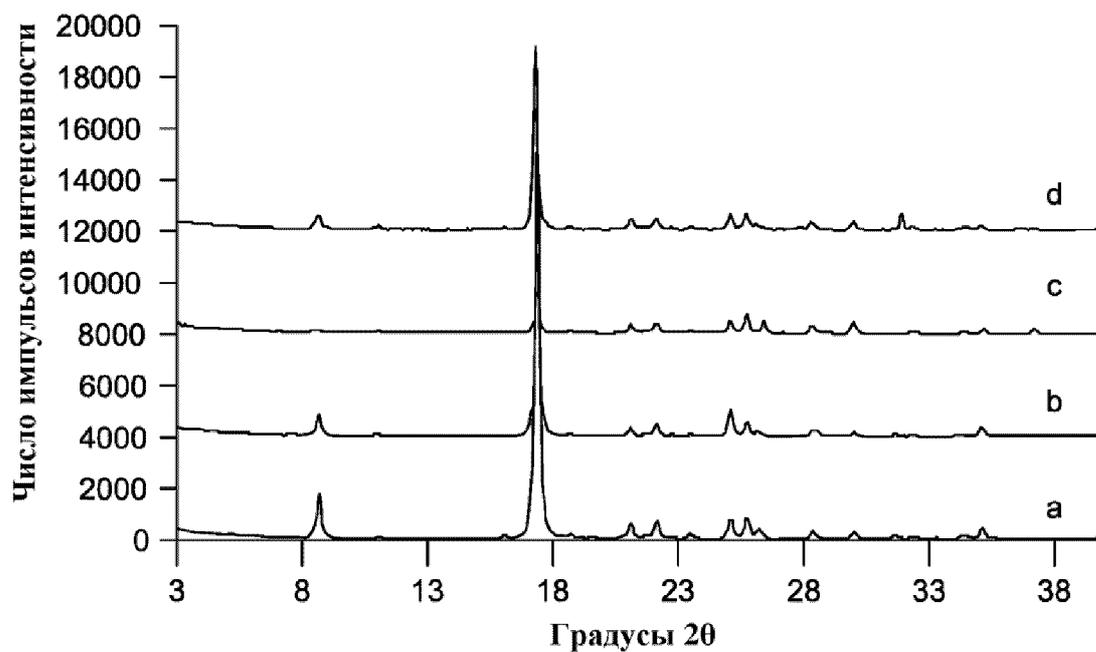
ФИГ. 30



ФИГ. 31

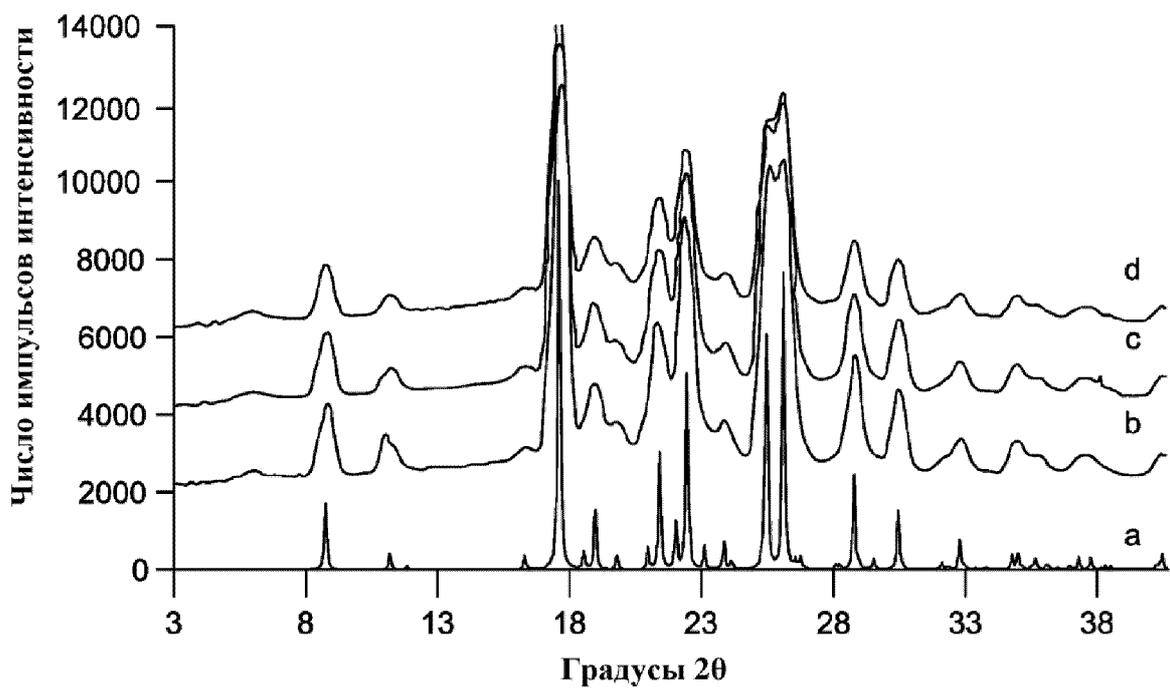


ФИГ. 32

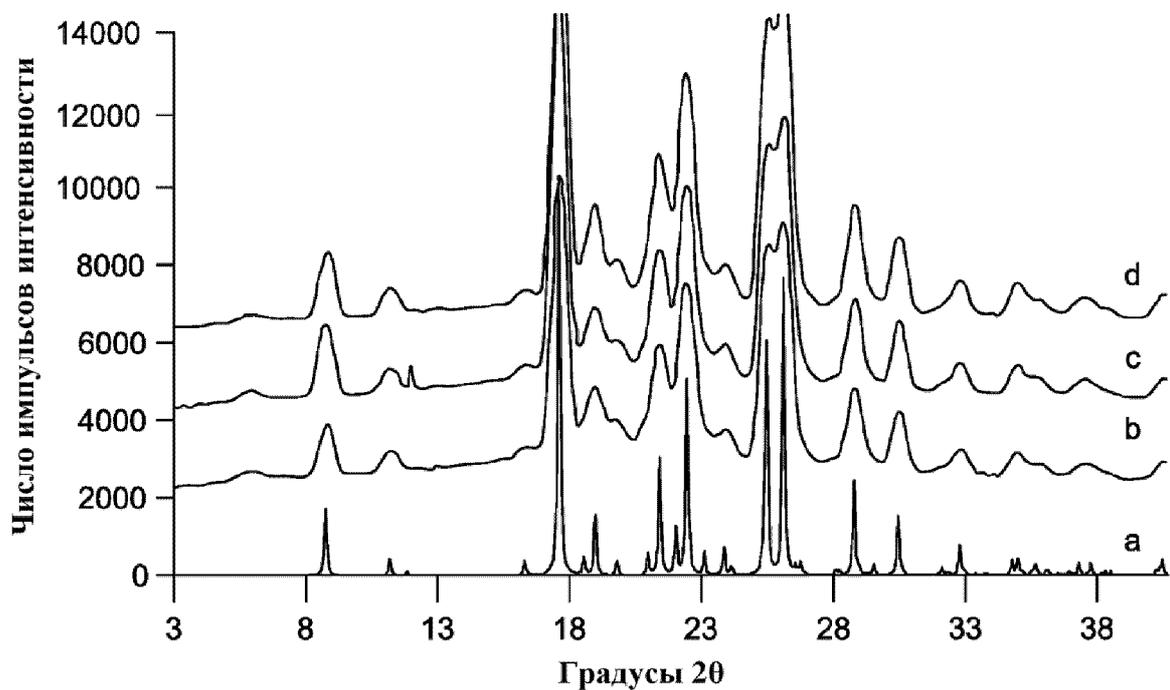


ФИГ. 33

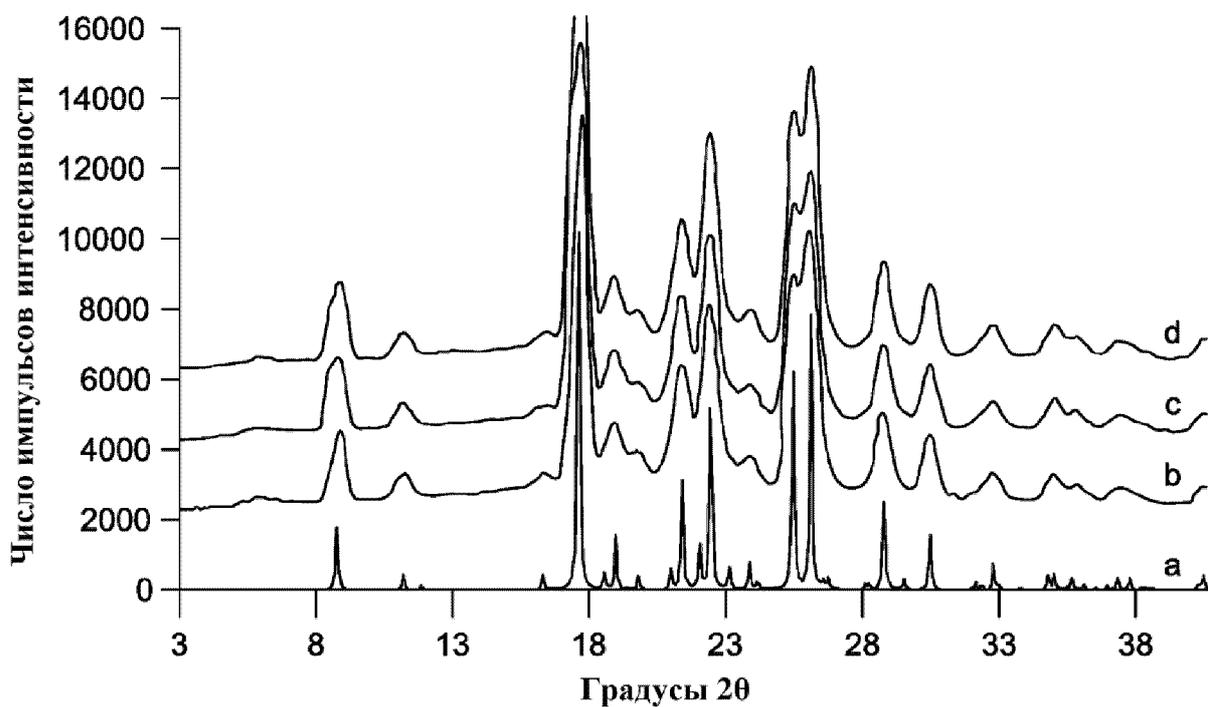
29/33



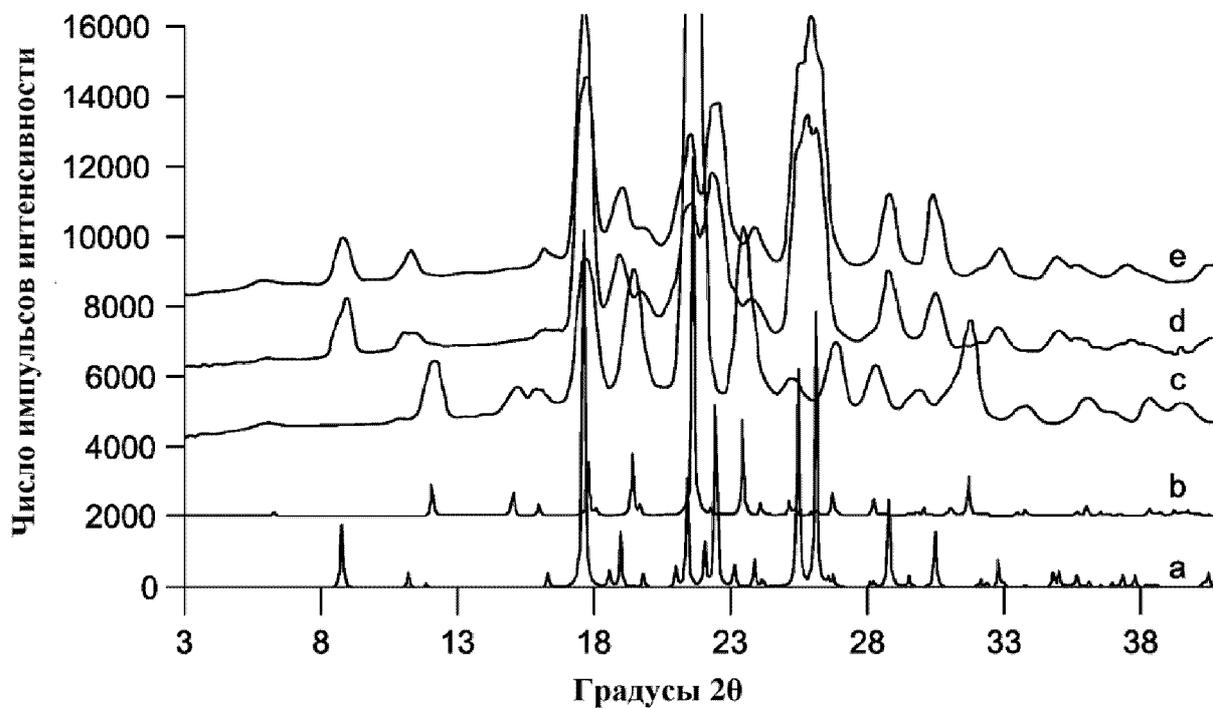
**ФИГ. 34**



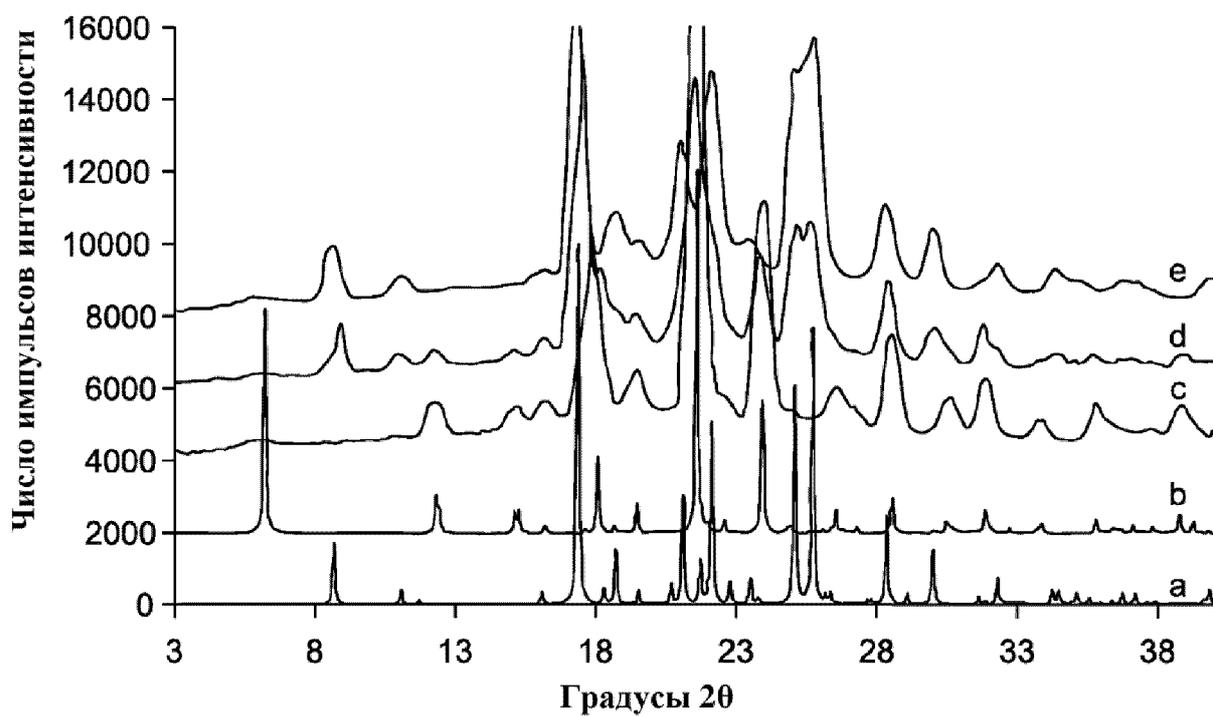
**ФИГ. 35**



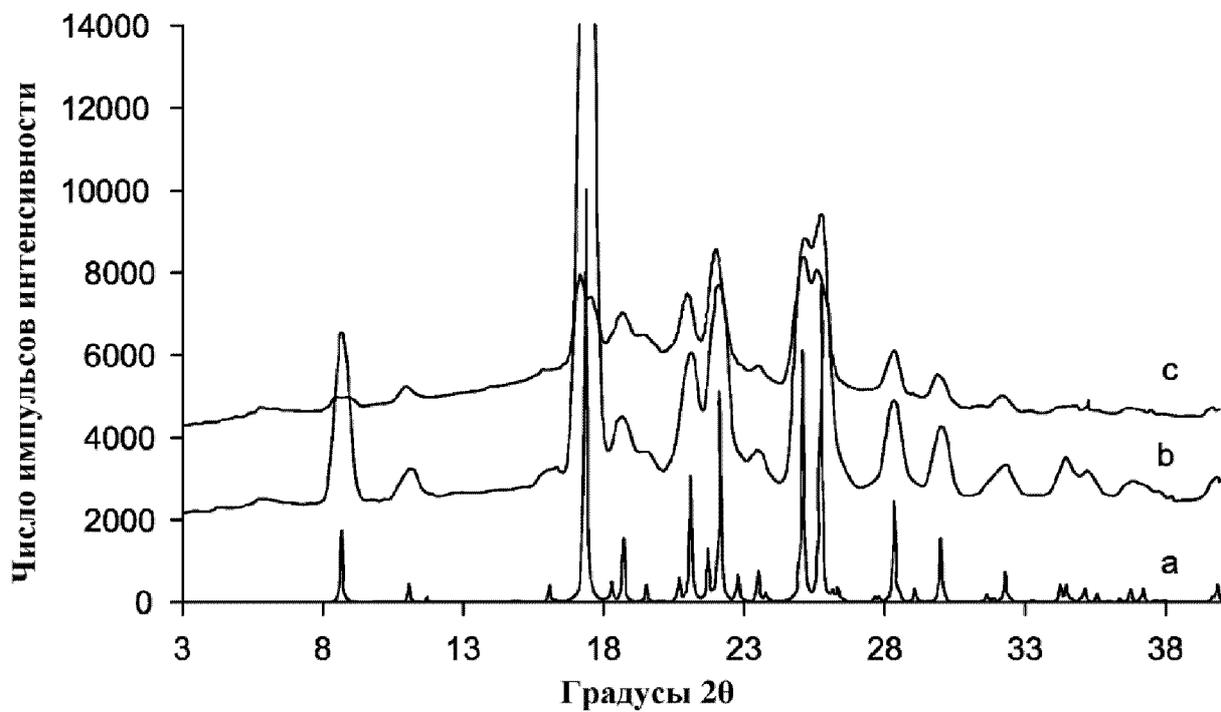
ФИГ. 36



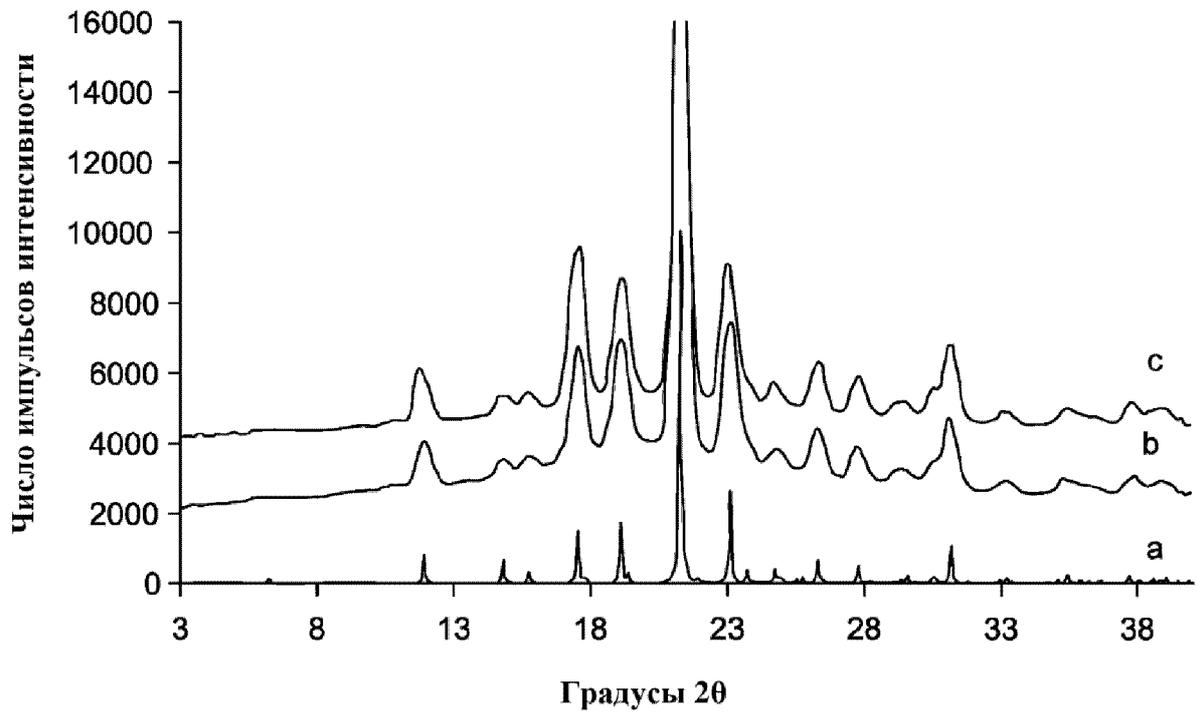
ФИГ. 37



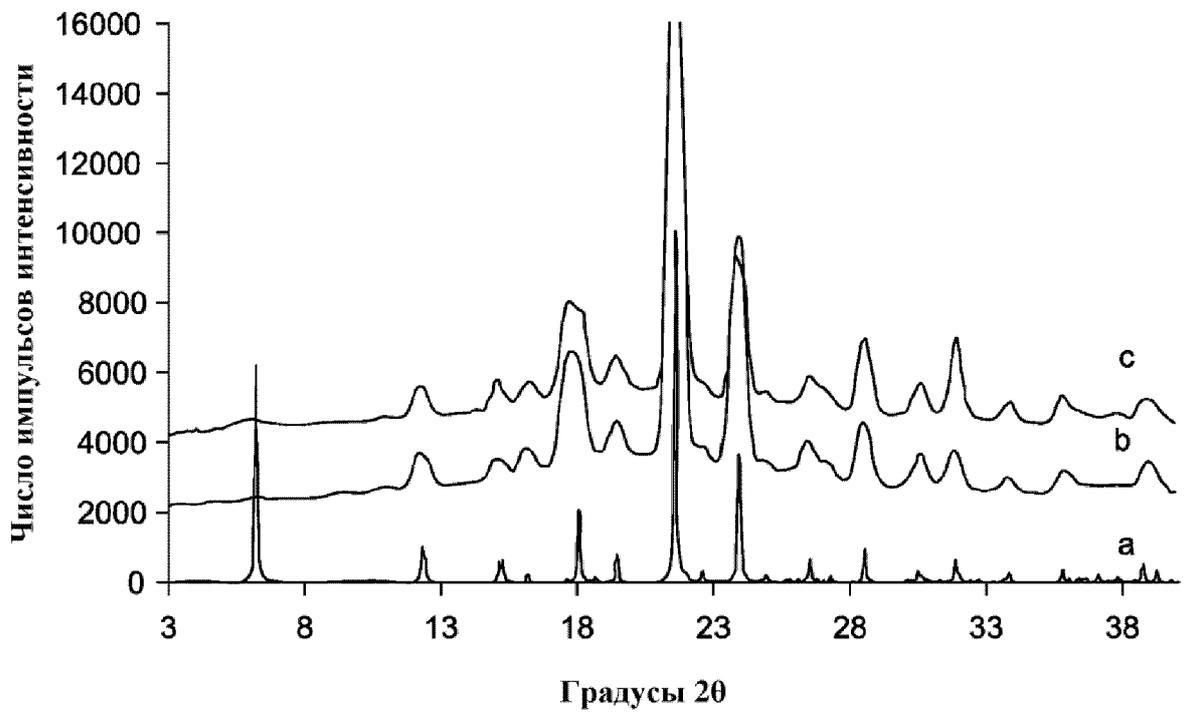
ФИГ. 38



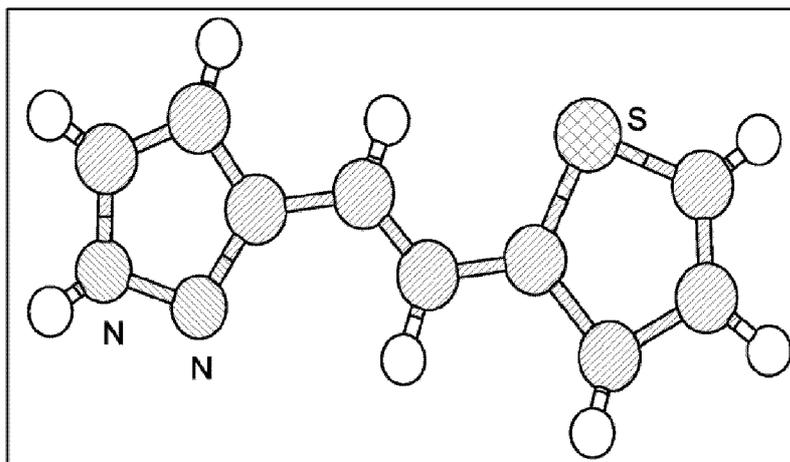
ФИГ. 39



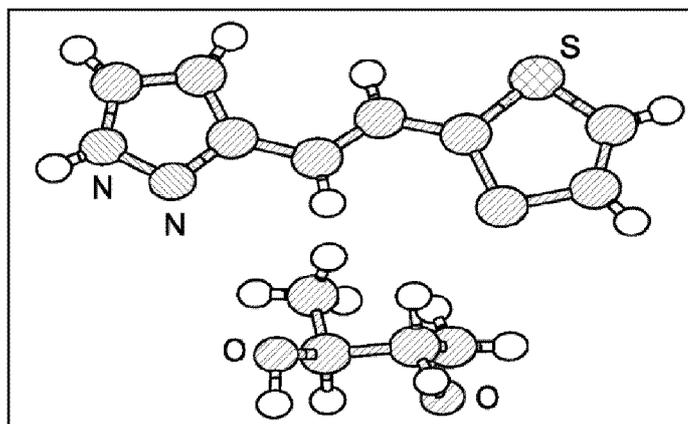
ФИГ. 40



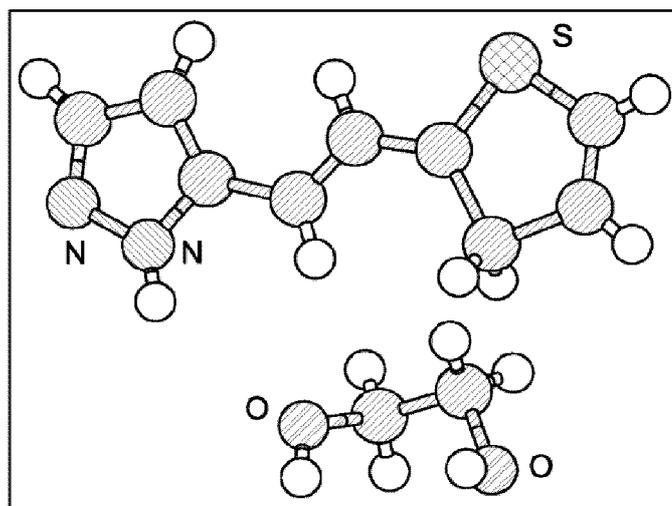
ФИГ. 41



ФИГ. 42А



ФИГ. 42В



ФИГ. 42С