

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290338 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.06

(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.15

(54) ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ (R)-4-(1-((3-(ДИФТОРМЕТИЛ)-1-МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)СУЛЬФОНИЛ)-1-ФТОРЭТИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)ПИПЕРИДИН-1-КАРБОКСАМИДА

(31) 62/874,855

(32) 2019.07.16

(33) US

(86) PCT/US2020/042028

(87) WO 2021/011586 2021.01.21

(71) Заявитель:
МИОКАРДИА, ИНК. (US)

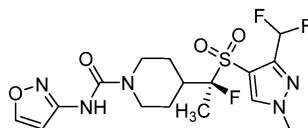
(72) Изобретатель:

Чжонг Мин (US), Монньер Оливер,
Жели Жан-Филлипп, Дюво Ришар,
Али Жан, Ошенбейн Филлипп (FR)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллина Е.М.,
Джермакян Р.В., Парамонова К.В.,
Костюшенкова М.Ю. (RU)

(57) Изобретение относится к новым полиморфам (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (I-491), которые полезны для лечения сердечных заболеваний, включая систолическую дисфункцию, дилатационную кардиомиопатию (DCM), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFrEF) и состояния, связанные с систолической дисфункцией левого и/или правого желудочка или систолическим резервом. Описаны синтез и характеристика полиморфов, а также способы лечения систолической дисфункции, DCM, HFrEF и других форм заболевания сердца.



A1

202290338

202290338

A1

ПОЛИМОРФНЫЕ ФОРМЫ (R)-4-(1-((3-(ДИФТОРМЕТИЛ)-1-МЕТИЛ-1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)СУЛЬФОНИЛ)-1-ФТОРЭТИЛ)-N-(ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ)ПИПЕРИДИН-1-КАРБОКСАМИДА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/874,855, поданной 16 июля 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Сердечная недостаточность (HF) представляет собой глобальную пандемию, затрагивающую около 26 миллионов человек во всем мире. Это наиболее быстро растущее сердечно-сосудистое заболевание во всем мире со значительной частотой осложнений, смертностью и бременем расходов на системы здравоохранения (Ponikowski et al., *ESC Heart Fail.* (2014) 1(1):4-25; Savarese and Lund, *Card Fail Rev.* (2017) 3(1):7-11). HF является наиболее частой причиной госпитализации пациентов старше 65 лет (Ponikowski, *supra*; Savarese and Lund, *supra*; и Shah et al., *J Am Coll Cardiol.* (2017) 70(20):2476-86). Пятилетний процент смертности после госпитализации по поводу HF составляет около 42%, что сопоставимо со многими видами рака (Benjamin et al., *Circulation* (2019) 139:e56–e528).

[0003] Сердечная недостаточность представляет собой клинический синдром, при котором сердце пациента не может обеспечить достаточный приток крови к телу для удовлетворения метаболических потребностей организма. У некоторых людей с сердечной недостаточностью сердцу трудно перекачивать достаточное количество крови для поддержки других органов тела. У других может наблюдаться уплотнение и ригидность самой сердечной мышцы, что блокирует или уменьшает приток крови к сердцу. Эти два состояния приводят к недостаточному кровообращению в организме и застою в легких. Сердечная недостаточность может поражать правую или левую сторону сердца или обе стороны одновременно. Это может быть либо острое (кратковременное), либо хроническое (сохраняющееся) состояние. Сердечная недостаточность может называться застойной сердечной недостаточностью, когда жидкость накапливается в различных частях тела. Симптомы сердечной недостаточности включают, но не ограничиваются ими, чрезмерную усталость, внезапное увеличение массы тела, потерю аппетита, непрекращающийся кашель, аритмичный пульс, дискомфорт в области грудной клетки, стенокардию, учащенное сердцебиение, отеки (например, отеки легких, верхних конечностей, ног,

голеностопа, лица, кистей рук или живота), затрудненное дыхание (одышку), набухание вен на шее и снижение толерантности к физической нагрузке или работоспособности.

[0004] Объем крови, перекачиваемой сердцем, обычно определяется: (а) сокращением сердечной мышцы (т.е., насколько хорошо сердце сжимается или его систолическая функция) и (б) заполнением камер сердца (т.е., насколько хорошо сердце расслабляется и наполняется кровью или его диастолическая функция). Фракция выброса применяется для оценки насосной функции сердца; она представляет собой процент крови, перекачиваемой из левого желудочка (основной насосной камеры) за одно сокращение. Нормальная или сохраненная фракция выброса больше или равна 50 процентам. Если систолическая функция сердца нарушена таким образом, что сердце демонстрирует значительное снижение фракции выброса, это состояние известно как сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF). HFrEF с фракцией выброса $\leq 40\%$ представляет собой классическую HFrEF, в то время как HFrEF с фракцией выброса 41-49% классифицируется как сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса (HFmrEF) в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов (American College of Cardiology Foundation) / Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association) 2013 (Yancy et al., *Circulation* (2013) 128:e240-327) и Протоколом принятия экспертного консенсуса по оценке риска, ведению и клинической траектории пациентов, госпитализированных с сердечной недостаточностью АСС 2019 г. (Hollenberg et al., *J Am Coll Cardiol* (2019) 74:1966–2011). Существует множество причин слабости сердечной мышцы (низкая фракция выброса), включая ишемию/инфаркт, гипертензию, дефекты сердечного клапана, генные мутации, инфекцию и воздействие токсинов/лекарственных средств.

[0005] Диастолическая дисфункция может способствовать клиническим проявлениям заболевания у пациентов с HFrEF. Если сердце работает нормально, но слишком ригидное, чтобы наполниться должным образом, это состояние известно как сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF). Исторически HFpEF называли диастолической сердечной недостаточностью; однако недавние исследования предполагают более сложную и гетерогенную патофизиологию. У пациентов с HFpEF обнаруживаются слабовыраженные или умеренные нарушения систолической функции, которые становятся более выраженными во время физической нагрузки. Вовлекаются нарушения диастолического и систолического резерва желудочков, хронотропная некомпетентность, ригидность ткани желудочков, дисфункция предсердий, легочная

гипертензия, нарушение вазодилатации и эндотелиальная дисфункция. Часто эти нарушения отмечаются, только когда система кровообращения подвергается стрессу.

[001] Только в Соединенных Штатах насчитывается около 2,6 миллиона пациентов с HFrEF, что соответствует около 40% населения США с HF (Bloom et al., *Nat Rev Dis Primers*. (2017) 3:17058). HFrEF может быть ишемического происхождения (в первую очередь связанного с заболеванием коронарных артерий) или неишемического происхождения (связанного с заболеванием миокарда по некоронарогенным причинам). Коронарная болезнь сердца (ишемическая болезнь сердца) представляет собой заболевание, при котором происходит сужение просвета коронарных артерий, и в тяжелых случаях сужение вызывает недостаточное кровоснабжение сердечной мышцы и может привести к гибели клеток сердечной мышцы (инфаркту). Неишемическую HFrEF иногда обозначают как дилатационная кардиомиопатия (DCM). Несмотря на номенклатуру, расширенные (увеличенные) камеры сердца могут быть обнаружены как у пациентов с неишемической, так и с ишемической HFrEF. В дальнейшем DCM относится к неишемической HFrEF. DCM может быть присвоен клинический диагноз генетической DCM или «идиопатической» DCM, если не удастся найти идентифицируемую причину. Мутации в более чем 30 генах, включая гены белков саркомера, нарушают работу разнообразного набора миокардиальных белков, вызывая фенотипическое проявление DCM. Некоторые генетические связи с DCM обсуждаются в Hershberger, et al., *Nature Reviews* (2013) 10(9):531-47 и Rosenbaum et al., *Nat Rev Cardiol*. (2020) 17(5):286-97.

[0006] Современная медикаментозная терапия HFrEF сосредоточена на противодействии эффектам нейрогормональной активации с помощью модуляторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β -адреноблокаторов, диуретиков и модуляторов вазоактивного пептида BNP (мозгового натрийуретического пептида). Хотя эти лекарственные средства ослабляют некоторые неадекватные последствия и улучшают клинические исходы, ни один из них не устраняет основные причинные пути дисфункции миокарда.

[0007] Некоторое число инотропных агентов применяется в клинической практике для увеличения сердечной сократительной способности за счет увеличения внутриклеточного кальция или циклического аденозинмонофосфата, механизмов, которые увеличивают потребность миокарда в кислороде. Их применение ограничено кратковременной или конечной целевой терапией у пациентов с рефрактерной или терминальной сердечной недостаточностью с целью облегчения симптомов, поскольку длительные исследования с этими лекарственными средствами продемонстрировали повышенную смертность из-за аритмий и ишемии. Тем не менее, эти лекарственные средства улучшают гемодинамику и

симптомы, что свидетельствует о потенциальной клинической пользе агентов, повышающих сократимость без аритмических или ишемических нарушений.

[0008] В настоящее время не существует одобренных видов терапии для лечения сердечной недостаточности путем непосредственного воздействия на сократительный аппарат. Сохраняется настоятельная потребность в новых безопасных и эффективных способах лечения систолической сердечной недостаточности.

[0009] Неишемическую HFrEF иногда обозначают как дилатационная кардиомиопатия (DCM). Несмотря на номенклатуру, расширенные (увеличенные) камеры сердца могут быть обнаружены как у пациентов с неишемической, так и с ишемической HFrEF. Дилатационная кардиомиопатия (DCM) включает группу миокардиальных заболеваний, которые приводят к дилатации левого желудочка и систолической дисфункции (нарушениям сокращения). DCM можно подразделить на ишемическую (связанную с поражением коронарных артерий) или неишемическую (первичное заболевание миокарда). В дальнейшем DCM относится к неишемической HFrEF. DCM может быть присвоен клинический диагноз «идиопатической» DCM, если не удастся найти идентифицируемую причину (кроме генетической). Идиопатическая DCM может быть дополнительно подразделена на подкатегории в зависимости от того, может ли быть идентифицирована генетическая причина. Мутации в более чем 30 генах, включая гены белков саркомера, нарушают работу разнообразного набора миокардиальных белков, вызывая фенотипическое проявление DCM. Некоторые генетические связи с DCM обсуждаются в Hershberger, et al., *Nature Reviews* (2013) 10(9):531-47. Эпидемиологические данные показывают, что приблизительно 1 человек из 2500 в общей популяции имеет идиопатическую DCM.

[0010] Мутации гена белков саркомера, вызывающие DCM, обладают высокой пенетрантностью, но клиническая тяжесть и клиническое течение болезни сильно различаются. Некоторые генотипы связаны с более злокачественным течением, но существует значительная изменчивость между семьями и даже внутри семей, несущих одну и ту же мутацию. В то время как многие пациенты с DCM сообщают о минимальных симптомах или об отсутствии симптомов в течение длительного периода времени, DCM является прогрессирующим заболеванием со значительным кумулятивным бременем осложнений и смертности. Отличительным признаком DCM является расширенный левый желудочек, более сферический по форме, чем обычно, со сниженной систолической функцией. У пациентов обычно проявляются симптомы сердечной недостаточности: одышка, ортопноэ, непереносимость физической нагрузки, утомляемость, желудочно-

кишечный дискомфорт и плохой аппетит. Признаки включают синусовую тахикардию, ритм галопа, шум митральной регургитации, хрипы, набухание яремных вен, гепатомегалию, периферические отеки и похолодание конечностей. Как и при многих других расстройствах, симптомы имеют тенденцию ухудшаться с возрастом. Маршрут пациента прерывается госпитализациями по поводу декомпенсированной сердечной недостаточности и повышенного риска внезапной аритмической смерти и смерти от недостаточности насосной функции сердца.

[0011] Диагноз зависит от анамнеза пациента и физического осмотра. Биомаркеры плазмы, такие как натрийуретический пептид В-типа (BNP) или его N-концевой пропреотеин (NT-proBNP), могут помочь в диагностике и лечении DCM, особенно в дифференциальной диагностике сердечной недостаточности и сопутствующих заболеваний легких. Коронарная ангиография может определить, вызвана ли сердечная недостаточность ишемической этиологией. Эндомиокардиальная биопсия может отличить DCM от болезненных процессов, которые могут потребовать альтернативной стратегии лечения, таких как миокардит, болезнь накопления, саркоидоз или гемохроматоз.

[0012] Медикаментозная терапия остается основой лечения пациентов с DCM и сердечной недостаточностью. Бета-блокаторы, ингибиторы ACE или ARB, блокаторы минералкортикоидных рецепторов и петлевые диуретики продолжают оставаться стандартными вариантами лечения симптомов сердечной недостаточности и снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ICD) для пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 30% могут снизить частоту внезапной аритмической смерти. Кроме того, было показано, что сердечная ресинхронизирующая терапия (CRT) улучшает выживаемость без сердечной недостаточности у некоторых пациентов. Несмотря на эти вмешательства, заболеваемость и смертность от сердечной недостаточности остаются высокими, и госпитализация по поводу сердечной недостаточности остается наиболее частой причиной госпитализации пожилых людей. В настоящем изобретении предложены терапевтические агенты и способы их получения, позволяющие восполнить неудовлетворенную потребность в улучшенном лечении систолической дисфункции, DCM, HFrEF и связанных с ними сердечных заболеваний.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] В одном аспекте изобретение относится к полиморфам (R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-

ил)пиперидин-1-карбоксамид (**I-491**). В настоящем документе подробно описаны четыре полиморфа, включая **Формы А, В, С и D**.

[0014] В другом аспекте изобретение относится к композициям и фармацевтическим композициям, содержащим полиморф соединения **I-491** или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0015] В раскрытии также предложены способы лечения систолической дисфункции. В другом аспекте изобретение относится к способам лечения дилатационной кардиомиопатии. В некоторых аспектах раскрытия изобретение относится к способам лечения HFrEF. Эти способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе.

[0016] Подробности некоторых аспектов изобретения изложены в подробном описании, как описано ниже. Другие отличительные признаки, объекты и преимущества изобретения будут очевидны из определений, примеров, графических материалов и формулы изобретения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0017] На **Фиг. 1А** показана синхротронная рентгеновская порошковая дифрактограмма **Формы А** с высоким разрешением, полученная при комнатной температуре (ESRF, $\lambda=1,000$ Å).

[0018] На **Фиг. 1В** показана рентгеновская порошковая дифрактограмма **Формы А**, полученная при комнатной температуре.

[0019] На **Фиг. 2** показана термограмма DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) и термограмма TGA (термогравиметрический анализ) **Формы А**.

[0020] На **Фиг. 3** показана молекулярная структура **Формы А** в представлении атомов с метками и эллипсоидами тепловых колебаний, ORTEP, с вероятностью 30% и разупорядоченными областями, обозначенными пунктирными линиями.

[0021] На **Фиг. 4** показано представление молекулярной упаковки **Формы А** вдоль короткой оси, показывающее разупорядоченную схему (пунктирные линии).

[0022] На **Фиг. 5** показана смоделированная порошковая дифрактограмма кристаллической структуры **Формы А** на длине волны меди.

[0023] На **Фиг. 6А** показана синхротронная рентгеновская порошковая дифрактограмма **Формы В** с высоким разрешением, полученная при комнатной температуре (ESRF, $\lambda=0,800$ Å).

[0024] На **Фиг. 6В** показана рентгеновская порошковая дифрактограмма **Формы В**, полученная при комнатной температуре.

[0025] На **Фиг. 7** показана термограмма DSC и термограмма TGA **Формы В**.

[0026] На **Фиг. 8** показана молекулярная структура **Формы В** в представлении атомов с метками и эллипсоидами тепловых колебаний, ORTEP, с вероятностью 30%. Присутствуют четыре независимых молекулы с разупорядоченными областями, обозначенными пунктирными линиями.

[0027] На **Фиг. 9** показано представление кристаллической структуры **Формы В** при рассмотрении молекулярной упаковки в плоскости (011) с разупорядочением, показанным пунктирными линиями.

[0028] На **Фиг. 10** показана смоделированная порошковая дифрактограмма кристаллической структуры **Формы В** на длине волны меди. Только один теоретический рефлекс присутствует в угловом диапазоне от 9° до 10° , тогда как в угловом диапазоне от 7° до 8° фактически присутствуют 3 рефлекса.

[0029] На **Фиг. 11** показана термограмма DSC и термограмма TGA **Формы С**.

[0030] На **Фиг. 12А** показана молекулярная структура **Формы С** в представлении атомов с метками и эллипсоидами тепловых колебаний, ORTEP, с вероятностью 50% и разупорядоченными областями, обозначенными пунктирными линиями.

[0031] На **Фиг. 12В** показана кристаллическая структура моноклинной **Формы С**, представляющая молекулярную упаковку вдоль короткой оси с разупорядоченными областями, обозначенными пунктирными линиями.

[0032] На **Фиг. 13А** показана смоделированная порошковая дифрактограмма кристаллической структуры **Формы С** на длине волны меди.

[0033] На **Фиг. 13В** показана рентгеновская порошковая дифрактограмма **Формы С**, полученная при комнатной температуре.

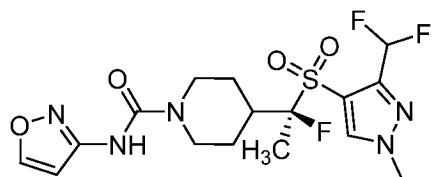
[0034] На **Фиг. 14** показана молекулярная структура **Формы D** в представлении атомов с метками и эллипсоидами тепловых колебаний, ORTEP, с вероятностью 50% и разупорядоченными областями, обозначенными пунктирными линиями.

[0035] На **Фиг. 15** показана кристаллическая структура триклинной **Формы D**, представляющая молекулярную упаковку вдоль короткой оси с разупорядоченными областями, обозначенными пунктирными линиями.

[0036] На Фиг. 16 показана смоделированная порошковая дифрактограмма кристаллической структуры **Формы D** на длине волны меди.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0037] Кристаллическая полиморфная форма конкретного лекарственного средства часто является решающим фактором, определяющим легкость приготовления лекарственного средства, стабильность, растворимость, стабильность при хранении, простоту составления и фармакологию *in vivo*. Полиморфные формы возникают, когда одна и та же композиция вещества кристаллизуется в различной конфигурации кристаллической решетки, что приводит к различным термодинамическим свойствам и термодинамической стабильности, характерным для конкретной полиморфной формы. В случаях, когда могут быть получены два или более полиморфных вещества, желательно получить каждый из полиморфов в чистом виде и определить свойства каждого полиморфа. На основе целевых признаков, свойств и стабильности может быть выбран предпочтительный полиморф. В некоторых аспектах простота получения или стабильность могут считаться особенно важными, так что в определенных случаях предпочтительным может являться наиболее стабильный полиморф, тогда как в других случаях может считаться предпочтительным полиморф, который легче всего получить (например, наименее опасный, наименее дорогой, с самым высоким выходом). В других ситуациях другой полиморф может являться предпочтительным из-за большей растворимости и/или лучшей фармакокинетики. Поскольку постоянно ведется поиск улучшенных лекарственных форм, например, с лучшей биодоступностью или большей стабильностью, существует постоянная потребность в новых или более чистых полиморфных формах существующих молекул лекарственных средств. Различные кристаллические полиморфы соединения **I-491**:



, описанные здесь, помогают удовлетворить эти и другие потребности.

[0038] Было обнаружено, что ряд полиморфов (*R*)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксиамида (**I-491**) и их фармацевтически приемлемые соли усиливают сократительную способность за счет улучшения высвобождения фосфата из миозина без удлинения систолы или укорочения диастолы. Таким образом, соединения могут улучшать систолическую функцию у пациентов с DCM или HFrEF, помогая им преодолеть изнуряющую одышку при

физической нагрузке и утомляемость, которые часто сопровождают заболевание. Соединения также могут применяться для лечения других заболеваний сердца, характеризующихся сниженным сердечным выбросом.

[0039] Форма В была идентифицирована как наиболее стабильный полиморф (по сравнению с Формой А, Формой С и Формой D) и, как таковая, была выбрана в качестве основного полиморфа для исследования. Чем более стабилен полиморф, тем меньше вероятность того, что он со временем перейдет в другую Форму при хранении, будь то активный фармацевтический ингредиент сам по себе или лекарственный препарат. Изменения полиморфной формы при хранении или обработке могут привести к изменениям растворимости, скорости растворения или биодоступности; следовательно, важно определить стабильный полиморф для применения в качестве потенциального лекарственного средства на начальной стадии разработки.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0040] В контексте данного документа термин «около» применяется для описания диапазона (например, температур, массы, веса) и имеет свое обычное значение в данной области техники, как правило, относящееся к погрешности, связанной с прибором для сбора измерений или считывания показаний. В общем, термин «около» применительно к температуре предусматривает отклонение $\pm 0-2^{\circ}\text{C}$.

[0041] В контексте данного документа термин «соль» относится к кислой или основной соли соединения по изобретению. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены, например, из минеральных кислот (хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты и тому подобное), органических кислот (уксусной кислоты, пропионовой кислоты, глутаминовой кислоты, лимонной кислоты и тому подобное) и ионов четвертичного аммония. Следует понимать, что фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными. Дополнительную информацию о подходящих фармацевтически приемлемых солях можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, которая включена в настоящее описание посредством ссылки.

[0042] Нейтральная форма соединения может быть восстановлена путем контакта соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения обычным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

[0043] Термин «комнатная температура» относится к температуре в диапазоне $19-26^{\circ}\text{C}$.

[0044] Термин «сольват» относится к формам соединения, которые ассоциированы с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Эта физическая ассоциация может включать водородные связи. Общепринятые растворители включают воду, метанол, этанол, уксусную кислоту, диметилсульфоксид (DMSO), тетрагидрофуран (THF), диэтиловый эфир и тому подобное. Описанные здесь соединения могут быть получены, например, в кристаллической форме и могут быть сольватированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты и также включают как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В некоторых случаях сольват будет способен к выделению, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. «Сольват» включает как сольваты в фазе раствора, так и выделяемые сольваты. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты. В некоторых аспектах сольват представляет собой отдельный полиморф. В некоторых аспектах сольват не является отдельным полиморфом, то есть, определенный полиморф с выраженной кристаллической структурой может содержать остаточные молекулы растворителя.

[0045] Термин «аморфный» или «аморфная форма» относится к форме твердого тела («твердая форма»), форме, по существу, не обладающей трехмерным порядком. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма твердого вещества представляет собой твердую форму, которая, по существу, не является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) аморфной формы включает широкую полосу рассеяния с пиком при 2θ , например, между 20° и 70° , включительно, с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В некоторых вариантах осуществления XRPD-дифрактограмма аморфной формы дополнительно включает один или более пиков, относящихся к кристаллическим структурам. В некоторых вариантах осуществления максимальная интенсивность любого одного или более пиков, относящихся к кристаллическим структурам, наблюдаемых при 2θ от 20° до 70° включительно, имеет величину не более чем 300-кратную, не более чем 100-кратную, не более чем 30-кратную, не более чем 10-кратную и не более чем 3-кратную от максимальной интенсивности широкой полосы рассеяния. В некоторых вариантах осуществления XRPD-дифрактограмма аморфной формы не включает пиков, относящихся к кристаллическим структурам.

[0046] Термин «полиморф» или «полиморфная форма» относится к кристаллической форме соединения (или его соли, гидрата или сольвата) в конкретной упаковке кристаллической структуры. Все полиморфы имеют одинаковый элементный состав.

Различные кристаллические формы обычно имеют различные рентгеновские дифрактограммы, точки плавления, плотность, твердость, форму кристалла, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Растворитель для перекристаллизации, скорость кристаллизации, температура хранения и другие факторы могут привести к доминированию одной кристаллической формы. Различные полиморфы соединения могут быть получены путем кристаллизации в различных условиях.

[0047] Термин «кристаллический» относится к твердой фазе, в которой вещество имеет правильную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает характерную рентгеновскую дифрактограмму с определенными пиками. Такие вещества при достаточном нагревании также будут проявлять свойства жидкости, но переход от твердого состояния к жидкому характеризуется фазовым переходом, обычно первого порядка (точка плавления). Термин «кристаллический» или «кристаллическая форма» относится к твердой форме, по существу проявляющей трехмерную упорядоченность. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая Форма твердого вещества представляет собой твердую форму, которая, по существу, не является аморфной. В некоторых вариантах осуществления рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) кристаллической формы содержит один или более четко определенных пиков.

[0048] Соединение по настоящему изобретению имеет асимметричный атом углерода (оптический центр) и двойные связи; предполагается, что все рацематы, диастереомеры, геометрические изомеры, региоизомеры и индивидуальные изомеры (например, отдельные энантиомеры) входят в объем настоящего изобретения. Стереохимическое изображение, показанное для соединения по настоящему изобретению, предназначено для обозначения соединения, в котором присутствует один из изомеров, и которое практически не содержит другой изомер. «Практически не содержит» другой изомер обозначает, по меньшей мере, соотношение двух изомеров в показанном стереохимическом центре 70/30, более предпочтительно, 80/20, 90/10 или 95/5 или более. В некоторых вариантах осуществления один из изомеров будет присутствовать в количестве, по меньшей мере, 99%.

[0049] Когда описывается полиморфная форма, она предназначена для обозначения идентифицированного полиморфа, как описано в настоящем документе, который, по существу, не содержит любой другой полиморф. «Практически не содержит» другой полиморф означает, по меньшей мере, молярное соотношение двух полиморфов 70/30, более предпочтительно, 80/20, 90/10, 95/5, 99/1 или более. В некоторых вариантах осуществления один из полиморфов будет присутствовать в количестве, по меньшей мере, 99%.

[0050] Соединения по настоящему изобретению могут также содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, составляющих такие соединения. Неприродные пропорции изотопа могут быть определены как диапазон от количества, обнаруженного в природе, до количества, состоящего из 100% рассматриваемого атома. Например, соединения могут включать радиоактивные изотопы, такие как тритий (^3H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C), или нерадиоактивные изотопы, такие как дейтерий (^2H) или углерод-13 (^{13}C). Такие изотопные вариации могут обеспечить дополнительные полезные свойства по сравнению с теми, которые описаны в другом месте в данной заявке. Например, изотопные варианты соединений по изобретению могут найти дополнительное применение, включая, но не ограничиваясь ими, в качестве диагностических и/или визуализирующих реагентов или в качестве цитотоксических/радиотоксичных терапевтических агентов. Кроме того, изотопные варианты соединений по изобретению могут иметь измененные фармакокинетические и фармакодинамические характеристики, что может способствовать повышению безопасности, переносимости или эффективности во время лечения. Предполагается, что все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, радиоактивны они или нет, включены в объем настоящего изобретения. При конкретном упоминании, таком как C_1 - C_4 дейтероалкил, термин относится к алкильной группе с указанным числом атомов углерода и содержащей атомы водорода, замещенные дейтерием в количестве от одного до формы пердейтерия, где замена дейтерием больше, чем естественное содержание дейтерия - обычно замена дейтерием на 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более. Примеры C_1 - C_4 дейтероалкила представляют собой $-\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{D}$ и тому подобное.

[0051] В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, которое совместимо с соединением по изобретению, а также с любыми другими ингредиентами, с которыми составлено соединение. Кроме того, фармацевтически приемлемое вещество не оказывает вредного воздействия на реципиента этого вещества. Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые в рамках здравого медицинского суждения пригодны для применения в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и соответствуют разумному соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, у Berge et al. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в настоящий документ посредством ссылки.

[0052] Фармацевтически приемлемые соли описанных здесь соединений включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты представляют собой соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других способов, известных в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, паратолуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и тому подобные. Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4^-$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобные. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, нетоксичные аммонийные, четвертичные аммонийные и аминные катионы, образованные посредством применения противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0053] В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» относится к продукту, содержащему соединение по изобретению, вспомогательное вещество, как определено в настоящем документе, и другие необязательные ингредиенты в определенных количествах, а также к любому продукту, который прямо или косвенно является результатом комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

[0054] В контексте данного документа термин «вспомогательное вещество» относится к веществу, которое способствует введению активного агента субъекту. Фармацевтические

вспомогательные вещества, применимые в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы и красители. Специалист в данной области придет к выводу, что в настоящем изобретении могут применяться и другие вспомогательные вещества.

[0055] В некоторых вариантах осуществления лечение может быть назначено после того, как развились или наблюдались один или более признаков или симптомов заболевания. В контексте данного документа термины «лечить», «лечение» и «терапия» относятся к любым показателям успеха в лечении или облегчении патологии, травмы, состояния или симптома, связанного с систолической дисфункцией, DCM, HF_rEF или другими нарушениями со стороны сердца, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как ослабление боли; ремиссия; уменьшение симптомов; сделать патологию, травму, состояние или симптом более переносимыми для пациента; уменьшение частоты или продолжительности патологии, травмы, состояния или симптома; или, в некоторых ситуациях, предотвращение возникновения патологии, травмы, состояния или симптома. Лечение или улучшение состояния могут быть основаны на любом объективном или субъективном параметре, включая, например, результат медицинского осмотра.

[0056] «Субъект», которому предполагается введение, относится к человеку (то есть, мужчине или женщине любой возрастной группы, например, педиатрическому субъекту (например, младенцу, ребенку или подростку) или взрослому субъекту (например, молодому взрослому, взрослому человеку среднего или пожилого возраста)) или нечеловекоподобному животному. «Пациент» относится к субъекту-человеку, нуждающемуся в лечении заболевания.

[0057] Термины «вводить», «ввести» или «введение» относятся к имплантации, абсорбции, принятию внутрь, инъекированию, ингалированию или иному введению полиморфной формы соединения **I-491**, описанной в настоящем документе, или ее композиции субъекту внутрь или наружно.

[0058] Термины «состояние», «заболевание» и «расстройство» применяются взаимозаменяемо.

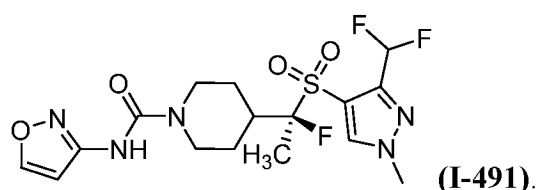
[0059] «Эффективное количество» полиморфной формы, описанной в настоящем документе, относится к количеству, достаточному для того, чтобы вызвать желаемый биологический ответ, то есть, для лечения состояния. Как будет понятно специалистам в данной области, эффективное количество описанной здесь полиморфной формы

соединения **I-491** может варьироваться в зависимости от таких факторов, как целевой биологический конечный показатель, фармакокинетика полиморфной формы, состояние, которое подлежит лечению, способ введения, возраст и состояние здоровья субъекта. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой количество описанной здесь полиморфной формы соединения **I-491** в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления эффективное количество представляет собой объединенные количества описанной здесь полиморфной формы соединения **I-491** в виде доз с многократным введением.

[0060] «Терапевтически эффективное количество» полиморфной формы соединения **I-491**, описанной в настоящем документе, представляет собой количество, достаточное для обеспечения терапевтического эффекта при лечении состояния или для задержки или сведения к минимуму одного или более симптомов, связанных с состоянием. Терапевтически эффективное количество полиморфной формы означает количество терапевтического агента, отдельно или в комбинации с другими видами терапии, которое обеспечивает терапевтический эффект при лечении состояния. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общую терапию, уменьшает или устраняет симптомы, признаки или причины состояния и/или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента.

СОЕДИНЕНИЯ

[0061] В одном аспекте в настоящем документе представлены полиморфы соединения **I-491**:



Полиморфные формы соединения **I-491**, включая Форму А, Форму В, Форму С, Форму D, подробно описаны в данном документе.

[0062] Полиморфы соединения **I-491** могут быть получены способами, которые в общем изложены в Примерах. Специалист в данной области техники примет во внимание, что соединения и их полиморфы по изобретению могут быть получены с применением других способов синтеза в качестве замены превращений, представленных в Примерах.

Форма А

[0063] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к полиморфу соединения **I-491**, охарактеризованному как Форма А. В общем, Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей, по меньшей мере, 3 пика, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из значений 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 и 26,58 градусов. В некоторых аспектах Форма А характеризуется, по меньшей мере, одним из: (а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей два или более пиков, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ и выбранных из значений 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17,72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 и 28,04 градусов; или (b) термограммой DSC, показывающей эндотерму при около 181-200°C.

[0064] В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, где каждый из пиков выражен в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ и выбран из значений 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17,72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 27,24 и 28,04 градусов. В некоторых аспектах Форма А характеризуется 4 или более пиками, 8 или более пиками, 16 или более пиками или 20 или более пиками, выраженными в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ и выбранными из значений 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17,72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 и 28,04 градусов.

[0065] В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений значений 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 и 26,58 градусов. В некоторых аспектах Форма А характеризуется 4 или более пиками, или 2 или более пиками, выраженными в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 и 26,58 градусов. В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 10,98, 15,78, 20,44 и 26,58 градусов.

[0066] В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 10,98, 16,08, 23,78 и 26,58 градусов. В некоторых аспектах Форма А характеризуется 2 или более, или 4 или более пиками,

выраженными в градусах $2\text{-тета} \pm 0,2^\circ$, выбранными из значений 6,62, 10,98, 16,08, 23,78 и 26,58 градусов.

[0067] В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-тета} \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 15,78, 16,08 и 23,78 градусов. В некоторых аспектах Форма А характеризуется 2 или более пиками, выраженными в градусах $2\text{-тета} \pm 0,2^\circ$, выбранными из значений 15,78, 16,08 и 23,78 градусов.

[0068] В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-тета} \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 15,78, 16,08 и 26,58 градусов. В некоторых аспектах Форма А характеризуется 2 или более пиками, выраженными в градусах $2\text{-тета} \pm 0,2^\circ$, выбранными из значений 6,62, 15,78, 16,08 и 26,58 градусов.

[0069] В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-тета} \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 17,72, 23,78 и 26,58 градусов. В некоторых аспектах Форма А характеризуется 2 или более пиками, выраженными в градусах $2\text{-тета} \pm 0,2^\circ$, выбранными из значений 6,62, 17,72, 23,78 и 26,58 градусов.

[0070] В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 1А. В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 1В. В некоторых аспектах Форма А характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 5.

[0071] В некоторых аспектах Форма А дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-тета} \pm 0,05^\circ$, при каждом из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах $2\text{-тета} \pm 0,05^\circ$, при каждом из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах $2\text{-тета} \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 2 диапазонах, состоящих из от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах $2\text{-тета} \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 4 диапазонах, состоящих из от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80. В некоторых аспектах

имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 2 диапазонах, состоящих из от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 4 диапазонах, состоящих из от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80.

[0072] В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем $1/10$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом значении от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем $1/10$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 2 диапазонах, состоящих из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем $1/10$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 4 диапазонах, состоящих из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем $1/20$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при каждом из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем $1/20$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 2 диапазонах, состоящих из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем $1/20$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 4 диапазонах, состоящих из от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80.

[0073] В некоторых аспектах Форма А дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при значениях от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне

от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне значений от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше $1/10$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при значениях от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше $1/20$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при от 24,40 до 24,80 градусов.

[0074] В некоторых аспектах Форма А дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при каждом из значений от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики при значениях от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в двух диапазонах, выбранных от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне значений от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в двух диапазонах, выбранных от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше $1/20$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах одной и той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне значений от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше $1/20$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в двух диапазонах, выбранных из значений от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше $1/10$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне значений от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше $1/10$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в двух диапазонах, выбранных из значений от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов.

[0075] В некоторых аспектах Форма А дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , не содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$, при от 11,40 до 12,60 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$, в диапазоне от 11,40 до 12,60 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$, в диапазоне от 11,40 до 12,60 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше 1/20 высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$, в диапазоне от 11,40 до 12,60 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше 1/10 высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$, в диапазоне от 11,40 до 12,60 градусов.

[0076] В некоторых аспектах Форма А характеризуется термограммой DSC, по существу, такой же, как показано на Фиг. 2. В некоторых аспектах Форма А характеризуется термограммой DSC, показывающей эндотерму при около 181-200°C. В некоторых аспектах Форма А характеризуется началом плавления при около 181°C. В некоторых аспектах Форма А характеризуется температурой плавления 191°C $\pm 2^\circ$ C.

[0077] В некоторых аспектах Форма А характеризуется структурой, представленной на Фиг. 3. В некоторых аспектах Форма А характеризуется структурой, представленной на Фиг. 4. В некоторых аспектах Форма А имеет триклинную кристаллическую систему и пространственную группу P1. В некоторых аспектах Форма А имеет размеры элементарной ячейки $a=6,403 \text{ \AA}$, $b=11,343 \text{ \AA}$, $c=13,507 \text{ \AA}$, $\alpha=81,91^\circ$, $\beta=85,73^\circ$ и $\gamma=85,18^\circ$.

[0078] В некоторых аспектах настоящего изобретения Форма А по существу не содержит других форм трет-бутил-(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата. В частности, Форма А по существу не содержит Форму D трет-бутил-(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата. В некоторых аспектах Форма А по существу не содержит аморфный трет-бутил-(R)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

[0079] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая Форму А. В некоторых аспектах композиция содержит Форму А в количестве более или равном 75% по массе. В некоторых аспектах композиция содержит Форму А в количестве более или равном 85% по массе. В некоторых аспектах композиция содержит Форму А в количестве более или равном 90% по массе. В некоторых аспектах композиция содержит Форму А в количестве более или равном 95% по массе. В некоторых аспектах композиция

молярное отношение количества Формы А к полиморфной Форме D равно или превышает 99,5:0,5.

[0081] Также в настоящем документе предложена композиция, содержащая Форму А, которая, по существу, не содержит растворителя. В некоторых аспектах Форма А представляет собой сольват. В некоторых аспектах композиция содержит менее, чем 6% масс. растворителя. В некоторых аспектах композиция содержит менее, чем 3% масс. растворителя. В некоторых аспектах композиция содержит менее, чем 2% масс. растворителя. В некоторых аспектах композиция содержит менее, чем 0,5% масс. растворителя. В некоторых аспектах растворитель представляет собой метанол. В некоторых аспектах растворитель представляет собой этанол. В некоторых аспектах растворитель представляет собой ацетон. В других аспектах растворитель представляет собой ацетонитрил.

Форма В

[0082] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к полиморфу соединения **I-491**, охарактеризованному как Форма В. В общем, Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей, по меньшей мере, 3 пика, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$, выбранных из значений 15,42, 16,28, 19,02, 20,70 и 26,88 градусов. В некоторых аспектах Форма В характеризуется, по меньшей мере, одним из: (а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей два или более пиков, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ и выбранных из значений 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 и 28,74 градусов; или (b) термограммой DSC, показывающей эндотерму при около 170-185°C.

[0083] В некоторых аспектах Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , где каждый из пиков выражен в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ и выбран из значений 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 и 28,74 градусов. В некоторых аспектах Форма В характеризуется 4 или более пиками, 8 или более пиками, 16 или более пиками или 20 или более пиками, выраженными в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ и выбранными из значений 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 и 28,74 градусов.

[0084] В некоторых аспектах Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,88, 10,20, 20,70 и 26,88 градусов. В некоторых аспектах Форма В характеризуется 3 пиками или 2 пиками, выраженными в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,88, 10,20, 20,70 и 26,88 градусов.

[0085] В некоторых аспектах Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,32, 7,88, 10,20 и 18,48 градусов. В некоторых аспектах Форма В характеризуется 2 или более пиками или 3 или более пиками, выбранными из значений 7,32, 7,88, 10,20 и 18,48 градусов.

[0086] В некоторых аспектах Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,32, 16,28 и 26,88 градусов. В некоторых аспектах Форма В характеризуется 2 или более пиками, выраженными в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$, выбранными из значений 7,32, 16,28 и 26,88 градусов.

[0087] В некоторых аспектах Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,88, 15,42, 17,70 и 21,56 градусов. В некоторых аспектах Форма В характеризуется 2 или более пиками, выраженными в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$, выбранными из значений 7,88, 15,42, 17,70 и 21,56 градусов.

[0088] В некоторых аспектах Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 6А. В некоторых аспектах Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 6В. В некоторых аспектах Форма В характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 10.

[0089] В некоторых аспектах Форма В дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , не содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$, при каждом из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$, при каждом из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 1 из диапазонов, состоящих из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах 2-тета $\pm$

0,05° при каждом из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 1 из диапазонов, состоящих из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем 1/20 высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем 1/20 высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 1 из диапазонов, состоящих из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем 1/10 высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или менее чем 1/10 высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, по меньшей мере, в 1 из диапазонов, состоящих из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов.

[0090] В некоторых аспектах Форма В дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при значениях от 0 до 6,80 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне от 0 до 6,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне от 0 до 6,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше 1/20 высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при значениях от 0 до 6,80 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше 1/10 высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при от 0 до 6,80 градусов.

[0091] В некоторых аспектах Форма В дополнительно характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при каждом значении от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах отсутствуют пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики слабой интенсивности, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, в диапазоне от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше 1/20 высоты

наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при значениях от 8,15 до 9,00 градусов. В некоторых аспектах имеются только пики, которые равны или меньше $1/10$ высоты наиболее интенсивного пика (в пределах той же дифрактограммы), выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$, при значениях от 8,15 до 9,00 градусов.

[0092] В некоторых аспектах Форма В характеризуется термограммой DSC, по существу, такой же, как показано на Фиг. 7. В некоторых аспектах Форма В характеризуется термограммой DSC, показывающей эндотерму при около $170\text{--}185^\circ\text{C}$. В некоторых аспектах Форма В характеризуется началом плавления при около 170°C . В некоторых аспектах Форма В характеризуется температурой плавления $178^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. В некоторых аспектах Форма В характеризуется термограммой DSC, показывающей вторую эндотерму при около $185\text{--}200^\circ\text{C}$. В некоторых аспектах Форма В характеризуется температурой плавления $192,7^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

[0093] В некоторых аспектах Форма В характеризуется структурой, представленной на Фиг. 8. В некоторых аспектах Форма В характеризуется структурой, представленной на Фиг. 9. В некоторых аспектах Форма В имеет триклинную кристаллическую систему и пространственную группу P1. В некоторых аспектах Форма В имеет размеры элементарной ячейки $a = 11,926 \text{ \AA}$, $b = 13,239 \text{ \AA}$, $c = 13,511 \text{ \AA}$, $\alpha = 65,40^\circ$, $\beta = 80,08^\circ$ и $\gamma = 89,18^\circ$.

[0094] В некоторых аспектах настоящего изобретения Форма В практически не содержит других форм трет-бутил-(*R*)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата. В частности, Форма В практически не содержит Форму А и/или Форму D трет-бутил-(*R*)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилата. В некоторых аспектах Форма В практически не содержит аморфный трет-бутил-(*R*)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)пиперидин-1-карбоксилат.

[0095] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая Форму В. В некоторых аспектах композиция содержит Форму В в количестве более или равном 99,5% по массе. В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, в которой молярное отношение количества Формы В к сумме количеств других полиморфных форм равно или превышает 80:20. В другом аспекте молярное отношение количества Формы В к сумме количеств других полиморфных форм равно или превышает 90:10. В другом аспекте молярное отношение количества Формы В к сумме количеств других полиморфных форм равно или превышает 95:5. В другом аспекте молярное отношение количества Формы В к сумме количеств других полиморфных форм равно или

превышает 97:3. В другом аспекте молярное отношение количества Формы В к сумме количеств других полиморфных форм равно или превышает 98:2. В другом аспекте молярное отношение количества Формы В к сумме количеств других полиморфных форм равно или превышает 99:1. В другом аспекте молярное отношение количества Формы В к сумме количеств других полиморфных форм равно или превышает 99,5:0,5.

[0096] Также в настоящем документе предложена композиция, содержащая Форму В, которая, по существу, не содержит растворителя. В некоторых аспектах композиция содержит менее, чем 6% масс. растворителя. В некоторых аспектах композиция содержит менее, чем 3% масс. растворителя. В некоторых аспектах композиция содержит менее, чем 1% масс. растворителя. В некоторых аспектах композиция содержит менее, чем 0,7% масс. растворителя. В некоторых аспектах растворитель представляет собой смесь воды и метанола. В некоторых аспектах растворитель представляет собой смесь воды и этанола. В других аспектах растворитель представляет собой смесь воды и ацетонитрила. В других аспектах растворитель представляет собой воду.

Форма С

[0097] Также в настоящем документе предложена Форма С соединения **I-491**. В общем, Форма С характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей, по меньшей мере, 3 пика, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 11,78, 15,14, 19,08, 20,54 и 21,02 градусов.

[0098] В некоторых аспектах Форма С характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 13А. В некоторых аспектах Форма С характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 13В.

[0099] В некоторых аспектах Форма С характеризуется термограммой DSC, показывающей эндотерму при около $175\text{--}189^\circ\text{C}$. В некоторых аспектах Форма С характеризуется температурой плавления $185,9^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$. В некоторых аспектах Форма С характеризуется термограммой DSC, показывающей вторую эндотерму при около $193\text{--}201^\circ\text{C}$. В некоторых аспектах Форма С характеризуется второй температурой плавления $190^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

[0100] В некоторых аспектах Форма С характеризуется структурой, представленной на Фиг. 12А. В других аспектах Форма С характеризуется структурой, представленной на Фиг. 12В. В некоторых аспектах Форма С имеет моноклинную кристаллическую систему и пространственную группу Р 21. В некоторых аспектах Форма С имеет размеры

элементарной ячейки a (Å) = 14,47, b (Å) = 17,28, c (Å) = 16,11, α (°) = 90,00, β (°) = 109,85, γ (°) = 90,00.

Форма D

[0101] Также в настоящем документе предложена Форма D соединения **I-491**. В общем, Форма D соединения **I-491** характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей, по меньшей мере, 3 пика, выраженных в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$, выбранных из 11,42, 14,72, 19,52, 19,82 и 20,44 градусов.

[0102] В некоторых аспектах Форма D характеризуется структурой, представленной на Фиг. 14. В других аспектах Форма D характеризуется структурами, представленными на Фиг. 15. В некоторых аспектах Форма D характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу, такой же, как показано на Фиг. 16. В некоторых аспектах Форма D имеет триклинную кристаллическую систему и пространственную группу P 1. В некоторых аспектах Форма D имеет размеры элементарной ячейки a (Å) = 9,78, b (Å) = 13,86, c (Å) = 16,11, α (°) = 65,39, β (°) = 84.54, γ (°) = 72,42.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0103] В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф соединения **I-491** или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. Фармацевтические композиции применимы для лечения нарушений сердечной деятельности, связанных с систолической дисфункцией, включая дилатационную кардиомиопатию и HFrEF у людей и других субъектов.

[0104] Фармацевтические композиции для введения полиморфов или их фармацевтически приемлемых солей, предложенные в настоящем документе, в целях удобства могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы и могут быть приготовлены любым из способов, известных в области фармации и доставки лекарственных средств. Все способы включают стадию объединения активного ингредиента с носителем, содержащим один или более вспомогательных ингредиентов. В общем, фармацевтические композиции получают однородным и равномерным объединением активного ингредиента с жидким носителем или тонкоизмельченным твердым носителем или с обоими, и затем, при необходимости, приданием продукту желаемой лекарственной формы. В фармацевтическую композицию активный агент обычно включается в количестве, достаточном для повышения сократительной

способности миокарда (то есть, для коррекции систолической дисфункции при DCM или HF_rEF) и для улучшения или не ухудшения расслабления левого желудочка в диастолу. Такое улучшенное расслабление может частично смягчать симптомы при дилатационной кардиомиопатии и диастолической дисфункции других этиологий, такой как сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HF_rEF). Оно также может улучшать последствия диастолической дисфункции, вызывающей нарушение коронарного кровотока, улучшая последний в качестве дополнительного агента при стенокардии и ишемической болезни сердца. Оно также может способствовать благоприятному ремоделированию левого желудочка при DCM и других причинах дисфункции левого желудочка, возникшей в результате ишемической болезни сердца или хронической перегрузки объемом или давлением, например, вследствие инфаркта миокарда, порока сердца или системной гипертензии.

[0105] В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы А. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, где молярное отношение количества полиморфа Формы А к сумме количеств других форм равно или превышает 80:20. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы А к сумме количеств других форм равно или превышает 90:10. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы А к сумме количеств других форм равно или превышает 95:5. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы А к сумме количеств других форм равно или превышает 97:3. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы А к сумме количеств других форм равно или превышает 98:2. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы А к сумме количеств других форм равно или превышает 99:1.

[0106] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы А, дополнительно содержит дополнительный агент. Типичные неограничивающие дополнительные агенты включают агенты, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β-блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); агенты, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократительной способности (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β-адренорецепторов добутамин или ингибитор

фосфодиэстеразы милринон); и/или агенты, которые уменьшают сердечную преднагрузку (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). В некоторых аспектах дополнительный агент в фармацевтической композиции представляет собой сердечно-сосудистое лекарственное средство.

[0107] В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы В. В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, где молярное отношение количества полиморфа Формы В к сумме количеств других форм равно или превышает 80:20. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы В к сумме количеств других форм равно или превышает 90:10. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы В к сумме количеств других форм равно или превышает 95:5. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы В к сумме количеств других форм равно или превышает 97:3. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы В к сумме количеств других форм равно или превышает 98:2. В другом аспекте молярное отношение количества полиморфа Формы В к сумме количеств других форм равно или превышает 99:1.

[0108] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция, содержащая полиморф Формы В, дополнительно содержит дополнительный агент. Типичные неограничивающие дополнительные агенты включают агенты, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); агенты, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократительной способности (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и/или агенты, которые уменьшают сердечную преднагрузку (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). В некоторых аспектах дополнительный агент в

фармацевтической композиции представляет собой сердечно-сосудистое лекарственное средство.

[0109] Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, пастилок, таблеток для рассасывания, водных или масляных суспензий, диспергируемых порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, сиропов, эликсиров, растворов, буккального пластыря, перорального геля, жевательной резинки, жевательных таблеток, шипучего порошка и шипучих таблеток. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для изготовления фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из подсластителей, ароматизаторов, красителей, антиоксидантов и консервантов для того, чтобы обеспечить фармацевтически приемлемые на вид и вкус лекарственные средства. Таблетки содержат активный ингредиент в смеси с нетоксичными фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, пригодными для изготовления таблеток. Эти вспомогательные вещества могут представлять собой, например, инертные разбавители, такие как целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия, карбонат кальция, карбонат натрия, глюкоза, маннит, сорбит, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующие агенты и вещества для улучшения распадаемости таблеток, например, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие агенты, например, такие как PVP (поливинилпирролидон), целлюлоза, PEG (полиэтиленгликоль), крахмал, желатин или аравийская камедь, и смазывающие агенты, например, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк. Таблетки могут быть непокрытыми или они могут быть покрыты энтерально или иным образом известными способами для замедления распада и всасывания в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения устойчивого действия в течение более длительного периода времени. Например, может применяться замедляющее вещество, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Они также могут быть покрыты оболочкой для получения осмотических терапевтических таблеток с контролируемым высвобождением.

[0110] Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, где активный ингредиент смешан с водной или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом. Кроме

того, эмульсии могут быть приготовлены с несмешивающимся с водой ингредиентом, таким как масла, и стабилизированы поверхностно-активными веществами, такими как монодиглицериды, сложные эфиры PEG и тому подобное.

[0111] Водные суспензии содержат активные вещества в смеси с подходящими вспомогательными веществами. Такие вспомогательные вещества представляют собой суспендирующие агенты, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовую камедь и акациевую камедь; диспергирующие или увлажняющие агенты могут представлять собой природные фосфатидиды, например, лецитин или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, например, полиоксиэтилен стеарат, или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксиэтанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гекситола, такие как полиоксиэтилен сорбитан моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или более консервантов, например, этил или н-пропил, п-гидроксibenзоат, один или более красителей, один или более вкусовых агентов и один или более подсластителей, таких как сахароза или сахарин.

[0112] Масляные суспензии могут быть приготовлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле, кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загущающий агент, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие, как изложены выше, и вкусовые агенты могут быть добавлены для получения приемлемого по вкусу препарата для перорального применения. Эти композиции могут быть сохранены путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота.

[0113] Диспергируемые порошки и гранулы, пригодные для приготовления водной суспензии путем добавления воды, предусматривают активный ингредиент в смеси с диспергирующим или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом и одним или более консервантами. Подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты уже проиллюстрированы упомянутыми выше. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, например, подсластители, вкусовые агенты и красители.

[0114] Представленные в настоящем документе фармацевтические композиции также могут быть в форме эмульсий масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящие эмульгирующие агенты могут представлять собой природные камеди, например, аравийскую камедь или трагакантовую камедь, природные фосфатиды, например, соевые бобы, лецитин и сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, например, сорбитанмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсии также могут содержать подсластители и вкусовые агенты.

[0115] Сиропы и эликсиры могут быть приготовлены с подсластителями, например, глицерином, пропиленгликолем, сорбитом или сахарозой. Такие составы также могут содержать смягчающее средство, консервант, вкусовые и красящие агенты. Растворы для перорального применения могут быть приготовлены в комбинации, например, с циклодекстрином, PEG и поверхностно-активными веществами.

[0116] Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть составлена в соответствии с известным уровнем техники с применением тех подходящих диспергирующих или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов, которые были упомянуты выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые могут применяться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может применяться любое легкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъекционных лекарственных средств.

[0117] Полиморфы или их фармацевтически приемлемые соли, предложенные в настоящем документе, также могут вводиться в форме суппозиториев для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции могут быть приготовлены путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при обычных температурах, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с

высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао и полиэтиленгликоли. Кроме того, соединения могут вводиться путем внутриглазного введения посредством растворов или мазей. Более того, трансдермальная доставка рассматриваемых соединений может быть осуществлена с помощью ионофоретических пластырей и тому подобного. Для местного применения применяют кремы, мази, желе, растворы или суспензии и тому подобные, содержащие соединения или их фармацевтически приемлемые соли, представленные в настоящем описании. В контексте данного документа местное применение также подразумевает промывание полости рта и горла.

[0118] Полиморфы по настоящему изобретению также могут быть связаны с носителем, который является подходящим полимером для нацеливаемых носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, полиморфы или их фармацевтически приемлемые соли, представленные в настоящем документе, могут быть связаны с носителем, который представляет собой биоразлагаемый полимер, применимый для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, такой как полимолочная кислота, полигликолевая кислота, сополимеры полимолочной и полигликолевой кислоты, полиэпсилон-капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфир, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты и сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей. Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформованы в изделия определенной формы, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и тому подобное.

Фармацевтическая композиция, содержащая Форму А

[0119] В некоторых аспектах изобретения в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму А и разбавитель. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит связующее вещество. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит смазывающее вещество.

[0120] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит Форму А и разбавитель, выбранный из группы, состоящей из карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, дикальцийфосфата, сульфата кальция, гидрофосфата кальция, фосфата

натрия, лактозы, сахарозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, каолина, маннита, сорбита, инозитола, хлорида натрия, сухого крахмала, кукурузного крахмала, сахарной пудры и смеси любых из вышеперечисленных разбавителей. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из агара, карбоната кальция, картофельного или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, некоторых силикатов, карбоната натрия, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия крахмала гликолята и смесей любых вышеперечисленных разрыхлителей. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит связующее вещество, выбранное из группы, состоящей из крахмала (например, кукурузного крахмала и крахмальной пасты), желатина, сахаров (например, сахарозы, глюкозы, декстрозы, декстрина, патоки, лактозы, лактита, маннита, и т. д.), натуральных и синтетических камедей (например, аравийской камеди, альгината натрия, экстракта ирландского мха, камеди панвар, камеди гхатти, слизи из шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, ацетата целлюлоза, поли(винилпирролидон), алюмосиликата магния (Veegum®) и лиственничного арабиногалактана), альгинатов, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, неорганических солей кальция, кремниевой кислоты, полиметакрилатов, восков, воды, спирта и смесей любых из вышеперечисленных связующих. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит смазывающее вещество, выбранное из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, диоксида кремния, талька, солода, глицерил беганата, гидрогенизированных растительных масел, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния, лаурилсульфата натрия и смесей любых из вышеуказанных смазывающих веществ.

Фармацевтическая композиция, содержащая Форму В

[0121] В некоторых аспектах изобретения в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму В и разбавитель. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит связующее вещество. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит смазывающее вещество.

[0122] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит Форму В и разбавитель, выбранный из группы, состоящей из карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, дикальцийфосфата, сульфата кальция, гидрофосфата кальция, фосфата натрия, лактозы, сахарозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, каолина, маннита, сорбита, инозитола, хлорида натрия, сухого крахмала, кукурузного крахмала, сахарной пудры и смеси любых из вышеперечисленных разбавителей. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит разрыхлитель, выбранный из группы, состоящей из агара, карбоната кальция, картофельного или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, некоторых силикатов, карбоната натрия, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия крахмала гликолята и смесей любых вышеперечисленных разрыхлителей. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит связующее вещество, выбранное из группы, состоящей из крахмала (например, кукурузного крахмала и крахмальной пасты), желатина, сахаров (например, сахарозы, глюкозы, декстрозы, декстрина, патоки, лактозы, лактита, маннита и т. д.), натуральных и синтетических камедей (например, аравийской камеди, альгината натрия, экстракта ирландского мха, камеди панвар, камеди гхатти, слизи из шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, ацетата целлюлоза, поли(винилпирролидон), алюмосиликата магния (Veegum®) и лиственничного арабиногалактана), альгинатов, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, неорганических солей кальция, кремниевой кислоты, полиметакрилатов, восков, воды, спирта и смесей любых из вышеперечисленных связующих веществ. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция дополнительно содержит смазывающее вещество, выбранное из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, диоксида кремния, талька, солода, глицерил беганата, гидрогенизированных растительных масел, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния, лаурилсульфата натрия и смесей любых из вышеуказанных смазывающих веществ.

[0123] В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит Форму В, по меньшей мере, один разбавитель, по меньшей мере, один разрыхлитель, по меньшей мере, одно связующее вещество и/или, по меньшей мере, одно смазывающее вещество. В некоторых аспектах Форма В составляет около 1-55% от массы композиции.

В некоторых аспектах Форма В составляет около 1-20% от массы композиции. В некоторых аспектах один или более разбавителей составляет около 30-95% от массы композиции. В

некоторых аспектах один или более разбавителей составляет около 40-95% от массы композиции. В некоторых аспектах один или более разбавителей составляет около 75-95% от массы композиции. В некоторых аспектах один или более разрыхлителей составляют около 0-10% от массы композиции. В некоторых аспектах один или более разрыхлителей составляют около 0-5% от массы композиции. В некоторых аспектах одно или более связующих веществ составляют около 0-10% от массы композиции. В некоторых аспектах одно или более связующих веществ составляют около 0-5% от массы композиции. В некоторых аспектах одно или более смазывающих веществ составляют около 0-10% от массы композиции. В некоторых аспектах одно или более смазывающих веществ составляют около 0-6% от массы композиции.

[0124] В некоторых аспектах изобретения в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму В, лактозу, целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и стеарат магния. В некоторых аспектах фармацевтическая композиция содержит Форму В, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и стеарат магния.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

[0125] Мутации, которые приводят к DCM, вызывают значительные нарушения в механике миозина. Эти мутации проявляют свои эффекты через различные механизмы в зависимости от их расположения в гене миозина. Не имея намерения быть связанными какой-либо конкретной теорией, авторы полагают, что соединения или их фармацевтически приемлемые соли, представленные в настоящем документе, могут связываться непосредственно с мутантными белками саркомера и корректировать их aberrantную функцию либо в *цис*- (путем воздействия на ту же специфическую функцию), либо в *транс*- (путем изменения комплементарной функции). В таком качестве они могут обеспечить терапевтический эффект для пациентов с DCM, препятствуя гипоконтракtilной и/или нарушенной релаксации, связанной с этим заболеванием. Кроме того, эти соединения, которые улучшают систолическую функцию, имеют перспективы в лечении широкого спектра нарушений, при которых симптомы и/или клинические исходы обусловлены систолической дисфункцией (лево- или правосторонняя сердечная недостаточность) или снижением систолического резерва (например, HFpEF).

[0126] Соответственно, изобретение предусматривает способ лечения систолической дисфункции. Кроме того, предложены способы лечения DCM. В настоящем документе

предложены способы лечения HFrEF. В изобретении также предложены способы лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) или заболевания сердца, имеющей один или более патофизиологических признаков, связанных с DCM, такой как нарушения с систолической дисфункцией или снижение систолического резерва. Способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа или композиции, предложенной в настоящем документе.

[0127] В частности, изобретение относится к способу лечения систолической дисфункции путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа **Формы В** соединения **I-491**. Кроме того, предложены способы лечения DCM путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа **Формы В** соединения **I-491**. Также в настоящем документе предложены способы лечения HFrEF путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа **Формы В** соединения **I-491**. В изобретении также предложены способы лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) или заболевания сердца, имеющего один или более патофизиологических признаков, связанных с DCM, таких как нарушения с систолической дисфункцией или снижение систолического резерва, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа **Формы В** соединения **I-491**.

[0128] Также в настоящем документе предложены способы лечения систолической дисфункции путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа **Формы А** соединения **I-491**, способы лечения DCM путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа **Формы А** соединения **I-491** и способы лечения HFrEF путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа **Формы А** соединения **I-491**. В изобретении также предложены способы лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM) или заболевания сердца, имеющего один или более патофизиологических признаков, связанных с DCM, таких как нарушения с систолической дисфункцией или снижение систолического резерва, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа **Формы А** соединения **I-491**.

[0129] Соединения и их полиморфы по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут изменять естественное течение DCM и других заболеваний, нежели только временно облегчать симптомы. Механизмы, дающие клиническую пользу пациентам с DCM, могут распространяться на пациентов с другими формами сердечных заболеваний, имеющих сходную патофизиологию, с очевидным генетическим фактором или без него. Например, эффективное лечение DCM путем улучшения сокращения

желудочков также может быть эффективным в более широкой популяции, характеризующейся систолической дисфункцией. Соединения и полиморфы по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут целенаправленно воздействовать на первопричины состояний или воздействовать на другие нисходящие пути. Соответственно, соединения и полиморфы по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли также могут быть полезными для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса (HFrEF), HFpEF, хронической застойной сердечной недостаточностью, острой сердечной недостаточностью, правосторонней (или правожелудочковой) сердечной недостаточностью, при кардиогенном шоке и инотропной поддержке после операции на сердце. Соединения и полиморфы по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли потенциально могут улучшать сердечную функцию у следующих групп пациентов: с идиопатической дилатационной кардиомиопатией, генетически обусловленной или семейной дилатационной кардиомиопатией, ишемической или постинфарктной кардиомиопатией, вирусной кардиомиопатией или миокардитом, токсическими кардиомиопатиями (например, после антрациклиновой противоопухолевой терапии), метаболическими кардиомиопатиями (в сочетании с ферментозаместительной терапией), диастолической сердечной недостаточностью (со сниженным систолическим резервом), правожелудочковой недостаточностью, вызванной легочной гипертензией и дисфункцией желудочков вследствие операции на сердечно-сосудистой системе с шунтированием. Соединения и полиморфы по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут также способствовать благоприятному обратному ремоделированию левого желудочка при дисфункции левого желудочка вследствие ишемии или перегрузки объемом или давлением; например, при инфарктах миокарда, хронической митральной недостаточности, хронического аортального стеноза или хронической системной гипертензии. Путем снижения давления наполнения левого желудочка соединения и полиморфы могут облегчать симптомы одышки и снижать риск отека легких и дыхательной недостаточности. Уменьшение или устранение функциональной митральной регургитации и/или снижение давления в левом предсердии может снизить риск пароксизмальной или постоянной формы фибрилляции предсердий, и вместе с этим уменьшить связанный с ними риск артериальных тромбоэмболических осложнений, включая, но не ограничиваясь им, церебральный артериальный эмболический инсульт. Соединения и полиморфы или их фармацевтически приемлемые соли могут снижать тяжесть хронического ишемического состояния, связанного с DCM, и тем самым снижать

риск внезапной сердечной смерти (SCD) или ее эквивалента у пациентов с имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами (ICD) (частые и/или повторные разряды ICD) и/или потребность в потенциально токсичных антиаритмических лекарственных препаратах. Соединения и полиморфы или их фармацевтически приемлемые соли могут быть полезными для снижения или устранения потребности в сопутствующих лекарственных препаратах с их потенциальной токсичностью, межлекарственными взаимодействиями и/или побочными эффектами. Соединения и полиморфы или их фармацевтически приемлемые соли могут уменьшать интерстициальный миокардиальный фиброз и/или замедлять прогрессирование, останавливать или устранять ригидность левого желудочка и диастолическую дисфункцию.

[002] Настоящее изобретение относится к способу лечения систолической дисфункции у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления пациент страдает синдромом или расстройством, выбранным из группы, состоящей из сердечной недостаточности (включая, но не ограничиваясь ими, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса (HFrEF), сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), застойную сердечную недостаточность и диастолическую сердечную недостаточность (со сниженным систолическим резервом)); кардиомиопатии (включая, но не ограничиваясь ими, ишемическую кардиомиопатию, дилатационную кардиомиопатию, постинфарктную кардиомиопатию, вирусную кардиомиопатию, токсическую кардиомиопатию (включая, но не ограничиваясь ей, постантрациклиновую противоопухолевую терапию), метаболическую кардиомиопатию (включая, но не ограничиваясь, в сочетании с ферментозамещающей терапией), инфильтративную кардиомиопатию (включая, но не ограничиваясь им, амилоидоз) и диабетическую кардиомиопатию); кардиогенного шока; состояний, при которых помогает инотропная поддержка после операции на сердце (например, желудочковая дисфункция вследствие операции на сердечно-сосудистой системе с шунтированием); миокардита (включая, но не ограничиваясь им, вирусный); атеросклероза; вторичного альдостеронизма; инфаркта миокарда; аномалии клапанов сердца (включая, но не ограничиваясь ими, митральную регургитацию и аортальный стеноз); системной гипертензии; легочной гипертензии (то есть, легочной артериальной гипертензии); негативного ремоделирования сосудов; отека легких и дыхательной недостаточности. В некоторых вариантах осуществления синдром или расстройство могут быть хроническими и/или стабильными. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется сердечная недостаточность и диагноз любого из классов

II-IV по классификации NYHA. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется симптоматическая сердечная недостаточность. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется острая сердечная недостаточность.

[003] В некоторых вариантах осуществления у пациента с HFrEF также наблюдается митральная регургитация. В некоторых вариантах осуществления HFrEF представляет собой ишемическую HFrEF. В некоторых вариантах осуществления HFrEF представляет собой дилатационную кардиомиопатию (DCM); необязательно, у пациента есть генетическая предрасположенность к DCM или генетическая DCM (которая может быть вызвана патогенным или вероятно патогенным вариантом гена, связанного с сердечной функцией, включая, но не ограничиваясь ими, мутацию MYH7 или титина).

[0130] В зависимости от подлежащего лечению заболевания и состояния субъекта соединения и полиморфы или их фармацевтически приемлемые соли, представленные в настоящем документе, могут быть введены перорально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, ICV (интрацеребрально), путем интракостальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или имплантата), путем имплантации (например, когда соединение или полиморф присоединен к стентовому устройству), с помощью ингаляционного спрея, назального, вагинального, ректального, сублингвального или местного способов введения, и могут быть приготовлены, отдельно или вместе, в подходящих единичных дозированных препаратах, содержащих обычные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и наполнители, подходящие для каждого пути введения.

[0131] Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента может варьироваться и будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения или полиморфа, метаболической стабильности и продолжительности действия этого соединения или полиморфа, возраста, массы тела, наследственных характеристик, общего состояния здоровья, пола и диеты субъекта, а также способа и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств и тяжести конкретного состояния субъекта, проходящего терапию.

[0132] Соединения, полиморфы и композиции, представленные в настоящем документе, могут применяться в комбинации с другими лекарственными средствами, которые применяются для лечения, профилактики, подавления или облегчения заболеваний или состояний, при которых применимы соединения, полиморфы и композиции, представленные в настоящем документе.

Такие другие лекарственные средства могут быть введены способом и в количестве, обычно применяемом для этого, одновременно или последовательно с соединением, полиморфом или композицией, представленными в настоящем документе. Когда соединение, полиморф или композиция, представленные в настоящем документе, применяются одновременно с одним или более другими лекарственными средствами, предпочтительной является фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению, полиморфу или композиции, представленным в настоящем документе. Соответственно, представленные здесь фармацевтические композиции включают те, которые также содержат один или более других активных ингредиентов или терапевтических агентов в дополнение к соединению, полиморфу или композиции, представленным в настоящем документе. Подходящие дополнительные активные агенты включают, например: виды терапии, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы АСЕ, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы); виды терапии, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократительной способности (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон); и виды терапии, которые уменьшают сердечную преднагрузку (например, диуретики, такие как фуросемид) или постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц). Соединения, полиморфы или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в комбинации с бета-блокатором (класс лекарственных средств с известными побочными эффектами, обусловленными отрицательным инотропным эффектом) для обеспечения индивидуальной переносимости бета-блокатора при изменении до целевых доз. Соединения, полиморфы или их фармацевтически приемлемые соли могут применяться в комбинации с лозитропным агентом для лечения диастолической сердечной недостаточности (или HFrEF, нарушения с диастолической дисфункцией и сниженным систолическим резервом). Массовое отношение соединения или полиморфа, представленного в настоящем документе, ко второму активному ингредиенту может варьироваться и будет зависеть от эффективной дозы каждого ингредиента. Как правило, будет применяться эффективная доза каждого из них.

ПРИМЕРЫ

[0133] Для более полного понимания изобретения, описанного в данном документе, приведены следующие примеры. Примеры, описанные в этой заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, полиморфов, фармацевтических композиций и способов, представленных в настоящем документе, и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие их объем.

Пример 1. Получение (*R*)-4-(1-((3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)-1-фторэтил)-N-(изоксазол-3-ил)пиперидин-1-карбоксамида (I-491)

[0134] I-491 был синтезирован, как описано в патенте США No. 9,925,177.

Пример 2. Эксперименты по выпариванию полиморфа

[0135] Растворы I-491 готовили в различных растворителях при комнатной температуре. Как только смеси достигли полного растворения, судя по визуальному наблюдению, растворы выпаривали досуха из открытой вials при комнатной температуре. Твердые вещества анализировали с помощью XRPD.

[0136] Таблица 1

Растворитель	Полученный полиморф
Ацетонитрил	Форма A + ϵ D
Ацетон	Форма A + ацетон сольват
Метилэтилкетон	Форма A + ϵ D
Дихлорметан	Форма A + ϵ D

Пример 3. Эксперименты с суспензией полиморфа

[0137] Выбранный растворитель предварительно насыщали путем суспендирования с I-491 при выбранной температуре. Затем добавляли небольшое количество (20 мг/мл) I-491, и суспензии суспендировали в течение двух недель при указанной температуре. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и анализировали с помощью XRPD и TGA. Полученные результаты представлены в Таблице 2 и Таблице 3.

[0138] В первой серии экспериментов (Таблица 2), которые были выполнены с применением различных количеств воды, была выделена негидратированная Форма, обозначенная как Форма В. Во второй серии экспериментов (Таблица 3) Форму В выделяли

путем суспендирования в различных растворителях без воды и при комнатной температуре. При 50°C была получена смесь Форм А и/или В плюс Форма С.

[0139] Таблица 2

Растворитель	Процентное содержание воды	Температура	Полученный полиморф
Этанол/Вода	25%	RT	Форма В
Этанол/Вода	45%	RT	Форма В
Этанол/Вода	75%	RT	Форма В
Метанол/Вода	25%	RT	Форма В
Метанол/Вода	45%	RT	Форма В
Метанол/Вода	75%	RT	Форма В
Вода	100%	RT	Форма В

[0140] Таблица 3

Растворитель	Температура	Полученный полиморф
Этанол	RT	Форма В
Этанол	50°C	Смесь Формы А + В +С
Метанол	RT	Форма В
Метанол	50°C	Смесь Формы А + В +С
Этилацетат	RT	Форма В
Этилацетат	50°C	Смесь Формы А + В +С
Метилизобутилкетон	RT	Форма В
Метилизобутилкетон	50°C	Смесь Формы В +С

Пример 4. Относительная стабильность и взаимопревращение полиморфа

[0141] Относительную стабильность Формы А+εD и Формы В оценивали с помощью экспериментов по взаимопревращению на суспензии при различных температурах в смеси ацетонитрила и воды. Растворитель предварительно насыщали путем суспендирования с Формой А+εD при выбранной температуре. Затем к каждому образцу маточного раствора добавляли смесь 1:1 (масс./масс.) Форм А+εD и В и суспендировали в течение 18 часов при выбранной температуре. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и анализировали с помощью XRPD, TGA и DSC. Полученные результаты приведены в

Таблице 4. Было обнаружено, что Форма В более стабильна по сравнению с Формой А в диапазоне от комнатной температуры до 70°C.

[0142] Таблица 4

Температура	Полученный полиморф
25°C	Форма В
50°C	Форма В
60°C	Форма В
70°C	Форма В
80°C	Форма С + следы Форм А и В

Пример 5. Определение характеристик Формы А

[0143] Изображение дифрактограммы XRPD для Формы А показано на Фиг. 1В (параметры сбора данных: Panalytical X-pert Pro MPD PW3040 Pro; рентгеновская трубка = Cu (1,54059 Å); напряжение = 45 кВ; сила тока = 40 мА; диапазон сканирования = 1,00-39,99°2 θ ; время сбора: 718 с; скорость сканирования = 3,3°/мин; щель = DS: фиксированная щель 1/2°; SS = ноль; время оборота = 1,0 с; режим = пропускание).

[0144] Термограмма DSC (параметры: уравнивание при 0,00°C, линейное изменение от 10,00°C/мин до 250,00°C) показывает одно эндотермическое событие, связанное с плавлением кристаллического продукта, характеризующегося температурой плавления 191°C и энтальпией плавления 75 Дж/г (Фиг. 2). По данным TGA (Фиг. 2) наблюдается непрерывная потеря массы на 1,7% между комнатной температурой и 149°C. Изотерма DVS свидетельствует о негигроскопичности Формы А.

Синхротронная XRPD & монокристалл

[0145] Порошкообразный образец **I-491** был запечатан в 0,8 мм тонкостенный капилляр из боросиликатного стекла и затем проанализирован с помощью синхротронной XRD высокого разрешения в Европейском центре синхротронного излучения (линия ID22, ESRF Grenoble) (Fitch, A.N. *Mater. Sci. Forum* **1996**, 228-231; Experiment register: in952). Данные порошковой дифракции ($0,5^\circ < 2\theta < 38^\circ$) регистрировали при комнатной температуре на линии ID31 в режиме пропускания с длиной волны 1,0 Å (12,40 КэВ) и размером шага 0,003°. Чтобы исключить любой эффект деградации из-за лучевого экспонирования и улучшить статистику подсчета, измерения проводились с применением устройства, позволяющего горизонтальное перемещение капилляра таким образом, что каждый отдельный набор данных был получен только с ранее не подвергавшегося облучению

участка порошка (запись исходных данных). После нормализации профилей и сглаживания фона для определения элементарной ячейки применяли 29 неперекрывающихся пиков, расположенных в области малых и средних углов полученной порошковой диаграммы. Синхротронная порошковая дифрактограмма **I-491**, представленная на Фиг. 1А, может быть индексирована (Boultif, A.; Louër, D. *J. Appl. Cryst.* **1991**, 24, 987-993) на уровне триклинной элементарной ячейки, параметры которой приведены ниже.

[0146] Медленным выпариванием из смеси MeOH/EtOH получали кристаллы, пригодные для рентгеноструктурных исследований. Монокристалл, отобранный путем наблюдения под бинокулярным микроскопом, устанавливали в гониометрической головке дифрактометра Bruker Instrument APEX DUO (Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, USA). Интенсивности измеряли при комнатной температуре ($T=293\text{ K}$) с применением микроисточника излучения Cu K α (ImuS, $\lambda = 1,54178\text{ \AA}$). Систематическое изучение дифракционных узлов указывает на принадлежность кристалла к триклинной системе с примитивной решеткой Браве. Параметры элементарной ячейки при комнатной температуре представляют собой: $a\text{ (\AA)} = 6,40$, $b\text{ (\AA)} = 11,34$, $c\text{ (\AA)} = 13,51$, $\alpha\text{ (}^\circ\text{)} = 81,91$, $\beta\text{ (}^\circ\text{)} = 85,75$, $\gamma\text{ (}^\circ\text{)} = 85,18$. С учетом количества атомов в молекуле **Формы А** соединения **I-491** и объема элементарной ячейки был сделан вывод, что в этой элементарной ячейке должны находиться 2 молекулы, имеющие формулу $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$, что эквивалентно расчетной плотности 1,490. Количество наблюдаемых рефлексов составило 9846, из них 5255 независимых.

[0147] На основании статистического распределения интенсивностей получена нецентросимметричная структура.

[0148] Структура была определена прямыми способами с помощью программы SHELXTL (Sheldrick, G.M. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, A64, 112-122) и уточнение проводили методами наименьших полных квадратов по F^2 . Все неводородные атомы были уточнены с параметрами анизотропного смещения; модель «наездника» использовалась для атомов водорода. Окончательные значения согласования составляют $R1 = 0,0992$ (наблюдаемые рефлексy) и $wR2 = 0,2875$ (все данные) для 5255 рефлексов и 542 параметров с критерием соответствия 1,694.

[0149] Соединение (Фиг. 3) кристаллизуется в пространственной группе $P\ 1$, асимметричная единица кристалла состоит из 2 молекул **Формы А** соединения **I-491**, таким образом, в элементарной ячейке присутствуют 2 формулы (Фиг. 4). Асимметричная ячейка содержит: 2 $[\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4\text{S}]$. Одна группа пиперидина и обе группы CF_2

разупорядочены. Исследование молекулярной структуры подтверждает, что все углы связи и длины находятся в пределах значений стандартного диапазона.

[0150] Данные о кристаллической структуре, рентгеновские экспериментальные параметры и уточнения структуры приведены в Таблице 5. В Таблице 5.1 перечислены позиционные параметры для всех независимых неводородных атомов вместе с их эквивалентными параметрами изотропного смещения. Длины и углы связей указаны в Таблицах 5.2 и 5.3. В Таблице 5.4. приведены позиции водорода. В Таблице 5.5 перечислены все водородные связи.

[0151] Таблица 5

Код обозначения	Форма А
Химическая формула	C16 H18 F3 N5 O4 S
Молекулярная масса	433,41
Температура	296 (2)
Длина волны	1,54178
Кристаллическая система; пространственная группа	Триклинная; P 1
Постоянные решетки	$a = 6,4036(8) \text{ \AA}$; $\alpha = 81,907(9)^\circ$ $b = 11,3434(15) \text{ \AA}$; $\beta = 85,753(9)^\circ$ $c = 13,5070(15) \text{ \AA}$; $\gamma = 85,181(9)^\circ$
Объем	$966,0(2) \text{ \AA}^3$
Z, расчетное значение плотности	2, 1,490 мг/м ³
Коэффициент поглощения	2,069 1/мм
F(000)	448
Тета-диапазон для сбора данных	От 3,31° до 68,05°
Предельные значения индексов	-7 ≤ h ≤ 7; -12 ≤ k ≤ 13; -16 ≤ l ≤ 16
Рефлексы, наблюдаемые/независимые	9846 / 5255 [R(int) = 0,0486]
Полнота до тета макс.	87,8 %
Метод уточнения	По полной матрице наименьших квадратов по F ²
Данные/ограничения/параметры	5255 / 813 / 542

Критерий соответствия F^2	1,694
Окончательные R индексы [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0992$; $wR2 = 0,2565$
Окончательные R индексы [все данные]	$R1 = 0,1289$; $wR2 = 0,2875$
Абсолютный структурный параметр	0,03(4)
Наибольший пик на конечной разностной карте и дырка	0.576 d -0,320 e/Å ³

[0152] Таблица 5.1: Атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные параметры смещений ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). $U(\text{eq})$ определяли как одну треть следа ортогонализированного тензора U^{ij} .

Label	x	y	Метка	$J(\text{eq})$
C103	5150(20)	9179(11)	3510(8)	109(3)
C104	6600(20)	8398(11)	3876(8)	121(4)
C105	6152(14)	8210(7)	4865(6)	70(2)
C107	9125(14)	6908(7)	5474(6)	66(2)
C110	8464(14)	5362(8)	6915(6)	61.1(1.8)
C111	9448(14)	4736(9)	7841(7)	61.1(1.8)
C112	11574(13)	4112(8)	7602(7)	83(2)
C113	12968(14)	4887(9)	6945(7)	89(3)
C114	11978(14)	5533(8)	6046(7)	79(2)
C115	12589(17)	3340(9)	8467(7)	86(3)
C117	12890(20)	3986(10)	9351(9)	119(4)
C121	13014(18)	1089(8)	9672(7)	89(3)
C122	14802(19)	426(9)	9424(7)	97(3)
C125	12685(18)	897(8)	10686(7)	92(3)
C126	11010(20)	1396(10)	11370(8)	120(3)

C129	17240(20)	-1035(13)	10401(9)	125(4)
C203	13600(20)	-2770(11)	9150(8)	122(4)
C204	11860(20)	-2182(12)	8803(8)	128(4)
C205	12556(17)	-1809(7)	7762(6)	76(2)
C207	9518(17)	-522(7)	7174(7)	74(2)
C210	10021(19)	413(12)	5440(8)	119(4)
C211	9220(20)	1371(13)	4705(9)	139(4)
C212	7580(20)	2100(11)	4881(9)	120(4)
C213	6240(20)	1853(14)	5798(9)	140(4)
C214	6932(19)	955(11)	6566(8)	109(4)
C215	6392(18)	2881(8)	4025(8)	89(3)
C217	4150(20)	2895(12)	4005(12)	128(4)
C221	5774(13)	5296(8)	3046(6)	67(2)
C222	4032(17)	6003(9)	3258(7)	88(3)
C225	6049(17)	5486(10)	1996(7)	85(3)
C226	7950(20)	4947(12)	1394(8)	137(4)
C229	1560(20)	7350(14)	2161(10)	135(5)
C310	8800(40)	5990(30)	7269(13)	61.1(1.8)
C311	10120(40)	5130(20)	7970(20)	61.1(1.8)
F116	14693(9)	2969(6)	8116(5)	113.6(1.9)
F127	11690(20)	2343(11)	11694(10)	186(5)
F128	10358(17)	544(8)	12074(7)	167(4)
F130	11930(40)	1550(30)	12217(15)	146(6)
F216	7314(14)	2624(5)	3083(4)	128(2)
F227	9000(20)	5806(11)	863(10)	185(4)
F228	7120(20)	4280(12)	803(10)	186(4)
F230	7580(50)	5280(40)	426(13)	164(6)
N101	4417(12)	8743(7)	5106(5)	84(2)
N106	7211(12)	7466(5)	5649(5)	69.1(1.8)
N109	9914(11)	6112(6)	6243(5)	68.8(1.7)
N123	15442(15)	-150(8)	10258(6)	101(3)
N124	14203(16)	145(8)	11050(5)	97(3)
N201	14385(13)	-2285(8)	7552(5)	84(2)
N206	11472(13)	-1123(6)	7026(5)	81(2)

N209	8876(12)	246(6)	6384(5)	72.2(1.9)
N223	3330(13)	6535(7)	2357(6)	90(2)
N224	4652(15)	6256(8)	1589(6)	96(3)
O102	3733(11)	9366(6)	4197(4)	95(2)
O108	10229(11)	7134(6)	4692(5)	95(2)
O119	9448(14)	2217(9)	9269(8)	144(4)
O120	11642(18)	1445(8)	7875(7)	141(3)
O202	15122(13)	-2937(6)	8453(5)	100(2)
O208	8566(13)	-682(7)	7987(5)	103(2)
O219	6456(13)	4827(7)	4900(5)	101(2)
O220	9347(12)	4432(8)	3673(6)	108(2)
S118	11452(4)	1959(2)	8778(2)	99.0(9)
S218	7182(3)	4449.2(1.8)	3968.6(1.5)	73.8(6)

[0153] Таблица 5.2: Длина связей (Ангстрем)

Bond	Length (Å)	Связь	Длина
C103 - C104	1.299(16)		
C104 - C105	1.335(13)		
C105 - N106	1.433(10)		
C107 - N109	1.374(10)		
C107 - O108	1.235(10)		
C110 - C111	1.503(10)		
C111 - C112	1.516(10)		
C112 - C113	1.467(13)		
C112 - C115	1.511(12)		
C113 - C114	1.484(12)		
C115 - C117	1.517(15)		
C115 - F116	1.443(11)		
C115 - S118	1.767(11)		
C121 - C122	1.363(14)		
C121 - C125	1.360(13)		
C122 - N123	1.296(12)		
C125 - C126	1.490(14)		
C126 - F127	1.333(13)		
C126 - F128	1.328(11)		

C126 - F130	1.365(16)
C203 - C204	1.334(18)
C204 - C205	1.459(13)
C205 - N206	1.368(11)
C207 - N209	1.346(12)
C207 - O208	1.213(10)
C210 - C211	1.452(14)
C211 - C212	1.311(16)
C212 - C213	1.459(16)
C212 - C215	1.557(14)
C213 - C214	1.416(16)
C215 - C217	1.436(16)
C215 - F216	1.419(12)
C215 - S218	1.880(11)
C221 - C222	1.355(12)
C221 - C225	1.405(13)
C222 - N223	1.369(12)
C225 - C226	1.545(16)
C226 - F227	1.327(12)
C226 - F228	1.339(13)
C226 - F230	1.340(16)
C310 - C311	1.513(17)
C311 - C112	1.536(16)
F127 - F130	1.07(3)
F128 - F130	1.63(3)
F227 - F230	1.34(4)
F228 - F230	1.23(4)

N101 - C105	1.263(10)
N101 - O102	1.407(9)
N106 - C107	1.352(10)
N109 - C110	1.483(9)
N109 - C114	1.449(11)
N109 - C310	1.506(16)
N123 - C129	1.467(14)
N123 - N124	1.347(11)
N124 - C125	1.315(13)
N201 - C205	1.277(12)
N201 - O202	1.422(9)
N206 - C207	1.388(12)
N209 - C210	1.419(11)
N209 - C214	1.448(12)
N223 - C229	1.419(14)
N223 - N224	1.345(10)
N224 - C225	1.293(13)
O102 - C103	1.278(12)
O202 - C203	1.323(14)
S118 - C121	1.763(10)
S118 - O119	1.428(10)
S118 - O120	1.418(9)
S218 - C221	1.724(9)
S218 - O219	1.419(6)
S218 - O220	1.413(8)

[0154] Таблица 5.3: Углы связей (°)

Atoms	Angle (°)	Атомы	Угол (°)
C103 - C104 - C105	106.4(10)		
C103 - O102 - N101	107.6(7)		
C104 - C105 - N106	131.3(9)		
C105 - N101 - O102	104.5(7)		
C107 - N106 - C105	121.4(6)		
C107 - N109 - C110	119.4(7)		
C107 - N109 - C114	116.4(6)		
C107 - N109 - C310	120.6(12)		

C110 - C111 - C112	112.1(8)
C110 - N109 - C310	37.3(14)
C111 - C112 - C311	26.2(12)
C112 - C113 - C114	114.0(8)
C112 - C115 - C117	114.5(8)
C112 - C115 - S118	112.1(7)
C113 - C112 - C111	112.9(8)
C113 - C112 - C115	115.5(8)
C113 - C112 - C311	96.0(14)
C114 - N109 - C110	114.7(7)
C114 - N109 - C310	122.5(12)
C115 - C112 - C111	116.3(8)
C115 - C112 - C311	110.9(13)
C117 - C115 - S118	115.0(7)
C121 - C125 - C126	131.2(9)
C121 - S118 - C115	106.7(5)
C122 - C121 - S118	123.4(7)
C122 - N123 - C129	128.0(9)
C122 - N123 - N124	111.4(9)
C125 - C121 - C122	107.5(9)
C125 - C121 - S118	129.1(8)
C125 - N124 - N123	106.5(7)
C126 - F128 - F130	53.9(9)
C126 - F130 - F128	51.8(9)

C203 - C204 - C205	100.8(10)
C203 - O202 - N201	105.2(8)
C205 - N201 - O202	107.5(7)
C205 - N206 - C207	124.9(7)
C207 - N209 - C210	124.0(8)
C207 - N209 - C214	115.2(7)
C210 - N209 - C214	120.8(8)
C211 - C212 - C213	119.7(10)
C211 - C212 - C215	122.5(10)
C212 - C211 - C210	123.9(10)
C212 - C215 - S218	107.2(8)
C213 - C212 - C215	112.7(11)
C213 - C214 - N209	118.6(8)
C214 - C213 - C212	119.4(10)
C217 - C215 - C212	120.7(10)
C217 - C215 - S218	109.7(8)
C221 - C222 - N223	106.5(7)
C221 - C225 - C226	123.8(10)
C221 - S218 - C215	105.9(4)
C222 - C221 - C225	104.3(8)
C222 - C221 - S218	122.4(6)
C222 - N223 - C229	129.2(9)
C225 - C221 - S218	133.3(7)
C225 - N224 - N223	104.9(7)
C226 - F227 - F230	60.3(11)
C226 - F230 - F227	59.3(12)
C310 - C311 - C112	122(2)
F116 - C115 - C112	107.3(7)
F116 - C115 - C117	104.5(9)
F116 - C115 - S118	101.9(6)
F127 - C126 - C125	108.7(11)
F127 - C126 - F130	46.7(13)
F127 - F130 - C126	65.1(11)
F127 - F130 - F128	112.0(16)
F128 - C126 - C125	110.4(9)

F128 - C126 - F127	116.0(11)
F128 - C126 - F130	74.3(15)
F130 - C126 - C125	107.1(14)
F130 - F127 - C126	68.2(11)
F216 - C215 - C212	109.5(8)
F216 - C215 - C217	108.5(11)
F216 - C215 - S218	98.9(6)
F227 - C226 - C225	110.5(11)
F227 - C226 - F228	111.6(12)
F227 - C226 - F230	60.4(18)
F228 - C226 - C225	104.8(11)
F228 - C226 - F230	54.5(17)
F228 - F230 - C226	62.7(12)
F228 - F230 - F227	118.3(17)
F230 - C226 - C225	105.8(16)
F230 - F228 - C226	62.8(12)
N101 - C105 - C104	111.4(9)
N101 - C105 - N106	117.1(7)
N106 - C107 - N109	117.2(6)
N109 - C110 - C111	113.3(7)
N109 - C114 - C113	114.8(7)
N109 - C310 - C311	108.5(19)
N123 - C122 - C121	106.1(8)
N124 - C125 - C121	108.3(8)
N124 - C125 - C126	120.5(8)
N124 - N123 - C129	120.5(8)
N201 - C205 - C204	111.3(9)
N201 - C205 - N206	119.9(7)
N206 - C205 - C204	128.7(10)
N209 - C207 - N206	115.1(7)
N209 - C210 - C211	116.7(9)
N224 - C225 - C221	112.7(9)
N224 - C225 - C226	123.1(9)
N224 - N223 - C222	111.3(7)
N224 - N223 - C229	119.3(9)

O102 - C103 - C104	109.6(9)
O108 - C107 - N106	123.4(7)
O108 - C107 - N109	119.2(8)
O119 - S118 - C115	106.1(5)
O119 - S118 - C121	107.3(5)
O120 - S118 - C115	104.7(6)
O120 - S118 - C121	109.7(5)
O120 - S118 - O119	121.3(7)
O202 - C203 - C204	114.5(9)
O208 - C207 - N206	119.7(9)
O208 - C207 - N209	125.2(9)
O219 - S218 - C215	106.1(5)
O219 - S218 - C221	107.9(4)
O220 - S218 - C215	107.1(5)
O220 - S218 - C221	109.4(4)
O220 - S218 - O219	119.5(5)

[0155] Таблица 5.4: Водородные координаты ($\times 10^4$) и изотропные параметры смещений ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Label	x	y	Метка	U(eq)
H106	6616.0	7373.0	6244.0	83.0
H10B	5157.0	9545.0	2849.0	130.0
H10C	7717.0	8041.0	3520.0	145.0
H11A	7987.0	4770.0	6548.0	73.0
H11B	7243.0	5862.0	7112.0	73.0
H11C	8523.0	4153.0	8183.0	73.0
H11D	9608.0	5314.0	8290.0	73.0
H11E	14197.0	4404.0	6730.0	106.0
H11F	13440.0	5466.0	7327.0	106.0
H11G	12894.0	6134.0	5726.0	95.0
H11H	11866.0	4972.0	5576.0	95.0
H11I	13514.0	4722.0	9116.0	179.0

H11J	13785.0	3493.0	9805.0	179.0
H11K	11548.0	4153.0	9692.0	179.0
H12B	15435.0	393.0	8785.0	117.0
H12D	17953.0	-1128.0	9763.0	188.0
H12E	16752.0	-1786.0	10707.0	188.0
H12F	18188.0	-768.0	10826.0	188.0
H206	12042.0	-1058.0	6426.0	97.0
H20B	13743.0	-3040.0	9826.0	146.0
H20C	10550.0	-2047.0	9134.0	154.0
H21E	3754.0	2093.0	4030.0	192.0
H21F	3705.0	3364.0	3399.0	192.0
H21G	3496.0	3236.0	4572.0	192.0
H22B	3430.0	6106.0	3891.0	106.0
H22D	1484.0	7565.0	1450.0	202.0
H22E	1684.0	8054.0	2466.0	202.0
H22F	304.0	6984.0	2433.0	202.0
H31A	7429.0	5689.0	7242.0	73.0
H31B	8594.0	6759.0	7508.0	73.0
H31C	10045.0	5215.0	8649.0	73.0

[0156] Таблица 5.5: Водородные связи с длинами связей (Ангстрем) и углами (градусы °)

D ---- H A	Длина (D-H)	Длина (H...A)	Длина (D...A)	Угол (D-H..A)
N106 - H106 ... N201	0.8600	2.2400	3.065(10)	159.00
N206 - H206 ... N101	0.8600	2.2800	3.105(10)	161.00
C103 - H10B ... N124	0.9300	2.5300	3.431(13)	162.00
C104 - H10C ... O108	0.9300	2.4100	2.837(14)	108.00
C110 - H11A ... O219	0.9700	2.4900	3.247(11)	135.00
C110 - H11B ... N106	0.9700	2.4900	2.828(11)	100.00
C111 - H11C ... O119	0.9700	2.5200	3.215(14)	129.00
C113 - H11E ... F116	0.9700	2.3200	2.710(12)	103.00
C122 - H12B ... O208	0.9300	2.5100	3.262(13)	138.00
C129 - H12D ... O208	0.9600	2.3900	3.285(14)	155.00
C203 - H20B ... N224	0.9300	2.5000	3.421(14)	172.00
C204 - H20C ... O208	0.9300	2.3900	2.788(15)	106.00
C222 - H22B ... O108	0.9300	2.5200	3.287(12)	140.00

[0157] Изображение кристаллических структур представлено на Фиг. 3 и 4. Рисунки были созданы с помощью программы PLATON (Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7-13).

[0158] Молекула Формы А соединения **I-491** содержит атом серы, что позволяет определить абсолютную конфигурацию, применяя разрешение из данных монокристалла. Параметр Флэка (x) рассчитывали на основе метода аномального рассеяния (Flack, H.D.; Bernadinelli, G. *Acta. Cryst.* **1999**, A55, 908-915). Он дает абсолютную структуру, обеспечивая достаточное квадратичное отклонение оценки. Согласно теории, ожидаемые значения параметра Флэка (x) равны 0 для правильной (в пределах 3 esd.s) и +1 для инвертированной абсолютной структуры. Результаты с учетом конфигурации C115:R; C215:R составляют 0,03(4), несмотря на плохие esd's, являются достаточными для подтверждения абсолютной конфигурации Формы А соединения **I-491**.

[0159] Смоделированная дифрактограмма (Фиг. 5) была получена из экспериментально определенной кристаллической структуры Формы А при комнатной температуре. Экспериментальную дифрактограмму порошка можно сравнить с этой теоретической дифрактограммой, чтобы продемонстрировать природу кристаллической структуры. Незначительные различия (если они есть) могут быть объяснены преимущественной ориентацией порошка.

[0160] Кристаллическая структура Формы А соединения **I-491** была определена с помощью рентгеновской дифракции на монокристалле, что позволило создать исходную порошковую дифрактограмму. Даже если структура полностью решена, эта фаза довольно низкого качества и, следовательно, должна соответствовать кинетической форме; это подтверждается довольно большими пиками на синхротронной порошковой дифрактограмме.

Пример 6. Определение характеристик Формы В

[0161] Изображение дифрактограммы XRPD для Формы В показано на Фиг. 6В.

[0162] Термограмма DSC (параметры: уравнивание при 0,00°C, линейное изменение от 10,00°C/мин до 250,00°C) показывает первое эндотермическое событие при 178°C (5,5 Дж/г), связанное с фазовым переходом между твердыми фазами Формы В в Форму А, с последующим вторым эндотермическим событием при 193°C (80 Дж/г), соответствующим плавлению Формы А (Фиг. 7).

[0163] Непрерывная потеря массы на 0,6% наблюдается при температуре от комнатной до 150°C по данным TGA (Фиг. 7). Изотерма DVS Формы В свидетельствует о негигроскопичности Формы В.

Синхротронная XRPD & монокристалл

[0164] Порошкообразный образец **I-491** был запечатан в 0,8 мм тонкостенный капилляр из боросиликатного стекла и затем проанализирован с помощью синхротронной XRD высокого разрешения в Европейском центре синхротронного излучения (линия ID22, ESRF Grenoble) (Fitch, A.N. *Mater. Sci. Forum* **1996**, 228-231; ESRF Experiment register: in971). Данные порошковой дифракции ($0,5^\circ < 2\theta < 40^\circ$) регистрировали при комнатной температуре на линии ID31 в режиме пропускания с длиной волны 0,8 Å (15,5 КэВ) и размером шага 0,003°. Чтобы исключить любой эффект деградации из-за лучевого экспонирования и улучшить статистику подсчета, измерения проводились с применением устройства, позволяющего горизонтальное перемещение капилляра таким образом, что каждый отдельный набор данных был получен только с ранее не подвергавшегося облучению участка порошка (запись исходных данных). После нормализации профилей и сглаживания фона для определения элементарной ячейки применяли 45 неперекрывающихся пиков, расположенных в области малых и средних углов полученной порошковой диаграммы. Синхротронная порошковая дифрактограмма **Формы В** соединения **I-491**, представленная на Фиг. 6А, может быть индексируется (Boultif, A.; Louër, D. *J. Appl. Cryst.* **1991**, 24, 987-993) на уровне триклинной элементарной ячейки, параметры которой приведены ниже, и уточнена по методу Паули с применением программного обеспечения TOPAS (TOPAS 4,2: Coelho, A.A. *TOPAS Academic User Manual*, Brisbane, Australia, **2007**; Coelho A.A. *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, 36, 86–95) до конечного значения Rwp 9,55%.

[0165] Двойниковые кристаллы, выращенные в смесях ацетонитрил/вода, были пригодны для рентгеноструктурных исследований.

[0166] Монокристалл, отобранный путем наблюдения под бинокулярным микроскопом, устанавливали в гониометрической головке дифрактометра Bruker Instrument APEX DUO (Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, USA). Интенсивности измеряли при комнатной температуре ($T=293\text{ K}$) с применением микроисточника излучения Cu K α (ImuS, $\lambda = 1,54178\text{ Å}$). Систематическое изучение дифракционных узлов указывает на принадлежность кристалла к триклинной системе с примитивной решеткой Браве. Параметры элементарной ячейки при комнатной температуре представляют собой: $a\text{ (Å)} = 11,93$, $b\text{ (Å)} = 13,24$, $c\text{ (Å)} = 13,51$, $\alpha\text{ (}^\circ\text{)} = 65,40$, $\beta\text{ (}^\circ\text{)} = 80,08$ и $\gamma\text{ (}^\circ\text{)} = 89,18$.

[0167] С учетом количества атомов в молекуле **Формы В** соединения **I-491** и объема элементарной ячейки был сделан вывод, что в этой элементарной ячейке должны

находиться 4 молекулы, имеющие формулу $C_{16}H_{18}F_3N_5O_4S$, что эквивалентно расчетной плотности 1,516. Количество наблюдаемых рефлексов составило 23771, из них 10282 независимых.

[0168] На основании статистического распределения интенсивностей получена нецентросимметричная структура.

[0169] Структура была определена прямыми способами с помощью программы SHELXTL (Sheldrick, G.M. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, *A64*, 112-122) и уточнение проводили методами наименьших полных квадратов по F^2 . Все неводородные атомы были уточнены с параметрами анизотропного смещения; модель «наездника» применялась для атомов водорода. Окончательные значения индексов составляют $R_1 = 0,0512$ (наблюдаемые рефлексy) и $wR_2 = 0,2875$ (все данные) для 10282 рефлексов и 1073 параметров с критерием соответствия 1,030.

[0170] Соединение (Фиг. 8) кристаллизуется в пространственной группе $P 1$, асимметричная единица кристалла состоит из 4 молекул **Формы В** соединения **I-491**, таким образом, в элементарной ячейке присутствуют 4 формулы (Фиг. 9). Эта довольно редкая особенность также наблюдалась у полиморфов **Формы С** и **Формы D**, тогда как кинетическая **Форма А** состоит из 2 независимых молекул. Асимметричная ячейка содержит: 4 $[C_{16}H_{20}F_3N_5O_4S]$. Несколько групп CF_2 и один метил разупорядочены в твердом состоянии. Исследование молекулярной структуры подтверждает, что все углы связи и длины находятся в пределах значений стандартного диапазона.

[0171] Данные о кристаллической структуре, рентгеновские экспериментальные параметры и уточнения структуры приведены в Таблице 6. В Таблице 6.1 перечислены позиционные параметры для всех независимых неводородных атомов вместе с их эквивалентными изотропными параметрами смещения. Длины и углы связей указаны в Таблицах 6.2 и 6.3. В Таблице 6.4 приведены позиции водорода. В Таблице 6.5 перечислены все водородные связи.

[0172] Таблица 6

Код обозначения	Форма В
Химическая формула	$C_{16}H_{19,75}F_3N_5O_4S$
Молекулярная масса	435,18
Температура	113(2)
Длина волны	1,54178
Кристаллическая система; пространственная группа	Триклинная; $P 1$

Постоянные решетки	$a = 11,9264(3) \text{ \AA}$; $\alpha = 65,3989(14)^\circ$ $b = 13,2395(4) \text{ \AA}$; $\beta = 80,0842(15)^\circ$ $c = 13,5114(4) \text{ \AA}$; $\gamma = 89,1777(15)^\circ$
Объем	$1906,89(9) \text{ \AA}^3$
Z, Расчетное значение плотности	4, 1,516 мг/м ³
Коэффициент поглощения	2,097 1/мм
F(000)	903
Тета-диапазон для сбора данных	От $3,66^\circ$ до $63,25^\circ$
Предельные значения индексов	$-13 \leq h \leq 13$; $-14 \leq k \leq 15$; $-15 \leq l \leq 15$
Рефлексы, наблюдаемые/независимые	23771 / 10282 [$R(\text{int}) = 0,0454$]
Полнота до тета макс.	97,8 %
Метод уточнения	По полной матрице наименьших квадратов по F^2
Данные/ограничения/параметры	10282 / 829 / 1073
Критерий соответствия F^2	1,030
Окончательные R индексы [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0512$; $wR2 = 0,1329$
Окончательные R индексы [все данные]	$R1 = 0,0626$; $wR2 = 0,1445$
Абсолютный структурный параметр	0,011(14)
Наибольший пик на конечной разностной карте и дырка	0,444 и -0,224 е/Å ³

[0173] Таблица 6.1: Атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные параметры изотропных смещений ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для Формы В. $U(\text{eq})$ определяли как одну треть следа ортогонализированного тензора U^{ij} .

Label	x	Метка	z	U(eq)
C103	11921(3)	829(2)	5961(3)	62.0(9)
C104	10940(3)	1046(2)	6479(3)	58.0(8)
C105	10552(2)	1973(2)	5629(2)	48.9(7)
C107	8783(2)	2308(2)	6613(2)	49.5(7)
C110	6989(3)	2662(3)	7489(3)	67.7(1.0)
C111	6548(3)	3659(3)	7659(2)	72.9(1.1)
C112	6151(3)	4489(2)	6628(2)	56.6(8)
C113	7114(3)	4802(2)	5645(2)	60.3(9)
C114	7581(3)	3787(2)	5517(2)	63.8(9)
C115	5661(3)	5497(2)	6796(2)	61.8(9)
C117	6476(3)	6524(3)	6430(3)	80.5(1.0)
C121	3748(2)	6808(2)	6650(2)	52.7(8)
C122	3020(3)	6472(2)	7639(3)	57.5(8)
C125	3804(2)	7975(2)	6216(2)	50.9(7)
C126	4425(3)	8800(3)	5118(3)	69.6(1.0)
C129	1903(3)	7460(3)	8692(3)	76.2(1.1)
C203	-268(3)	6327(3)	2272(3)	67.2(1.0)
C204	759(3)	6128(2)	1853(2)	59.3(8)
C205	864(2)	4994(2)	2536(2)	46.1(7)
C207	2682(2)	4627(2)	1661(2)	45.4(7)
C210	2938(3)	2641(2)	2045(3)	55.0(8)
C211	3879(2)	1845(2)	2230(2)	49.8(7)
C212	4781(2)	2186.1(1.9)	1187(2)	42.5(6)
C213	5249(3)	3378(2)	859(3)	56.2(8)
C214	4284(3)	4147(2)	657(3)	61.9(9)
C215	5749(2)	1400(2)	1260(2)	42.3(6)
C217	6368(3)	1120(2)	2201(3)	60.0(8)
C221	6430(3)	-520(2)	918(2)	51.9(7)
C222	7019(3)	-309(2)	-124(2)	63.8(9)

C225	6997(3)	-1390(2)	1640(2)	52.4(8)
C226	6710(3)	-1982(3)	2870(2)	65.8(9)
C229	8697(4)	-1115(3)	-866(3)	101.2(1.5)
C303	-6106(3)	13417(2)	4960(3)	63.8(9)
C304	-5195(3)	13126(3)	4440(3)	64.0(9)
C305	-4863(2)	12164(2)	5272(2)	45.6(7)
C307	-3072(2)	11808(2)	4352(2)	43.1(7)
C310	-2102(3)	10165(2)	5446(2)	58.7(9)
C311	-1392(3)	9265(2)	5259(2)	56.7(8)
C312	-274(2)	9779(2)	4478(2)	50.7(7)
C313	-544(3)	10601(2)	3394(2)	53.9(8)
C314	-1201(2)	11516(2)	3563(2)	52.2(8)
C315	626(2)	8963(2)	4405(2)	49.8(8)
C317	1016(3)	8316(3)	5470(3)	60(1)
C321	1367(2)	7248(2)	3761(2)	47.8(7)
C322	2297(3)	7589(2)	2903(2)	49.6(7)
C325	1597(2)	6143(2)	4445(2)	50.5(8)
C326	928(3)	5334(3)	5505(3)	73.3(1.1)
C329	4057(3)	6718(3)	2428(3)	66.3(9)
C331	1288(17)	8043(15)	4920(20)	60(1)
C403	5844(4)	-2278(3)	-1304(3)	85.9(1.2)
C404	4834(3)	-2031(3)	-873(3)	69.5(1.0)
C405	4767(3)	-894(2)	-1568(2)	48.4(7)
C407	3088(3)	-397(2)	-617(2)	48.5(7)
C410	1704(4)	317(3)	388(3)	90.2(1.3)
C411	727(4)	1073(3)	246(3)	99.4(1.4)
C412	1142(3)	2274(2)	-478(2)	58.1(8)
C413	1756(3)	2340(3)	-1553(3)	78.9(1.2)
C414	2734(3)	1606(3)	-1409(3)	82.1(1.2)
C415	160(3)	3065(2)	-558(2)	54.9(8)
C417	-1020(3)	2560(3)	-281(5)	109.2(1.4)
C421	-809(2)	4595(2)	322(2)	44.0(7)
C422	-1532(3)	4438(2)	1278(2)	50.0(8)
C425	-1173(3)	5535(2)	-498(2)	52.0(8)
C426	-735(3)	6094(3)	-1715(3)	66.4(1.0)

C429	-3198(3)	5428(3)	1769(3)	74.4(1.1)
F116	5194(2)	5168.2(1.7)	7907.4(1.5)	82.1(7)
F127	3996(2)	9798.9(1.8)	4852(2)	114.5(1.0)
F128	5508(2)	8963(2)	5149(3)	136.7(1.3)
F130	5618(15)	6187(9)	7265(9)	82.1(7)
F216	6530.0(1.4)	1874.0(1.3)	267.2(1.3)	61.3(5)
F227	7111(3)	-2978.9(1.8)	3197.2(1.8)	123.7(1.1)
F228	7163(3)	-1406(2)	3331.5(1.8)	106.9(9)
F316	1570.6(1.5)	9575.2(1.3)	3602.9(1.7)	71.4(6)
F327	1236(3)	4308(2)	5743(3)	92.4(1.1)
F328	931(3)	5670(2)	6295.5(1.9)	105.5(1.1)
F330	48(6)	4990(5)	5528(6)	116(2)
F416	310(2)	3914.7(1.7)	-1626.7(1.4)	97.8(7)
F427	-757(4)	7166(2)	-2080(2)	163.5(1.5)
F428	-1351(3)	5777(4)	-2263(2)	147.6(1.4)
N101	11243(2)	2246(2)	4686(2)	62.7(7)
N106	9585(2)	2549.4(1.7)	5658.6(1.8)	50.6(6)
N109	7910(2)	2985.5(1.8)	6534.6(1.9)	55.0(7)
N123	2693.8(1.9)	7384.3(1.8)	7779.9(1.8)	51.9(6)
N124	3149(2)	8320.8(1.7)	6889.4(1.8)	49.8(6)
N201	-43(2)	4559(2)	3320(2)	65.3(8)
N206	1743(2)	4311.8(1.7)	2498.4(1.8)	52.1(6)
N209	3372(2)	3809.6(1.7)	1634.1(1.8)	50.2(6)
N223	7848(3)	-1006.2(1.9)	9(2)	68.3(8)
N224	7859(2)	-1670.1(1.9)	1077(2)	60.6(7)
N301	-5552(2)	11892.3(1.9)	6213(2)	59.5(7)
N306	-3960(2)	11503.8(1.7)	5237.8(1.8)	47.4(6)
N309	-2233.2(1.9)	11086.6(1.6)	4421.9(1.7)	45.4(6)
N323	2983(2)	6756.8(1.7)	3085.8(1.8)	48.7(6)
N324	2565(2)	5847.0(1.8)	4020.9(1.9)	51.8(6)
N401	5658(2)	-504(2)	-2362(2)	69.6(8)
N406	3920(2)	-181.4(1.7)	-1537.5(1.7)	48.9(6)
N409	2407(2)	454.5(1.7)	-654.3(1.7)	47.8(6)
N423	-2277(2)	5224.0(1.8)	1022(2)	55.5(7)
N424	-2082(2)	5913(2)	-66(2)	59.9(7)

O102	12118.0(1.7)	1518.2(1.6)	4896.1(1.8)	65.8(6)
O108	8878(2)	1525.3(1.8)	7484.1(1.8)	75.2(7)
O119	4815(2)	6496.5(1.8)	4976.1(1.7)	66.5(6)
O120	3675(2)	4937.8(1.8)	6513(2)	79.6(7)
O202	-784.3(1.9)	5428.7(1.7)	3136.4(1.9)	71.8(7)
O208	2905(2)	5604.7(1.5)	1018.8(1.7)	63.7(6)
O219	4677(2)	491(2)	266(2)	100.8(7)
O220	4611(2)	-580.8(1.7)	2279(2)	81.4(8)
O302	-6359.9(1.9)	12704.4(1.6)	6010.9(1.7)	67.9(7)
O308	-3055.1(1.8)	12696.2(1.5)	3523.9(1.5)	57.0(6)
O319	11(2)	8654.2(1.7)	2753.4(1.7)	66.5(6)
O320	-706.5(1.7)	7270.1(1.7)	4662.3(1.9)	65.4(7)
O402	6347(2)	-1418(2)	-2188(2)	94.3(9)
O408	2945(2)	-1305.1(1.6)	164.3(1.7)	70.1(7)
O419	1353.3(1.9)	4558.1(1.7)	-288(2)	74.7(8)
O420	346.6(1.9)	3001.6(1.7)	1364.7(1.6)	62.5(6)
S118	4411.3(6)	5904.4(5)	6122.6(6)	53.9(18)
S218	5223.3(6)	131.2(5)	1201.3(6)	58.02(18)
S318	189.4(6)	8002.7(5)	3840.3(5)	48.79(17)
S418	375.2(5)	3822.5(5)	266.4(5)	44.68(16)

[0174] Таблица 6.2: Длины связей (Ангстрем)

Bond	Length (Å)	Связь	Длина
C103 - C104	1.348(4)		
C104 - C105	1.426(4)		
C105 - N106	1.377(4)		
C107 - N109	1.353(4)		
C107 - O108	1.224(3)		
C110 - C111	1.504(5)		
C111 - C112	1.520(4)		
C112 - C113	1.511(4)		
C112 - C115	1.536(4)		

C113 - C114	1.512(4)
C115 - C117	1.533(5)
C115 - F116	1.388(3)
C115 - F130	1.306(12)
C115 - S118	1.837(4)
C121 - C122	1.361(4)
C121 - C125	1.404(4)
C122 - N123	1.342(4)
C125 - C126	1.496(4)
C126 - F127	1.338(4)
C126 - F128	1.323(5)
C203 - C204	1.329(5)
C204 - C205	1.415(4)
C205 - N206	1.382(4)
C207 - N209	1.359(3)
C207 - O208	1.222(3)
C210 - C211	1.509(4)
C211 - C212	1.520(3)
C212 - C213	1.535(4)
C212 - C215	1.531(3)
C213 - C214	1.510(4)
C215 - C217	1.491(4)
C215 - F216	1.396(3)
C215 - S218	1.838(3)
C221 - C222	1.376(4)
C221 - C225	1.415(4)
C222 - N223	1.327(4)
C225 - C226	1.490(4)
C226 - F227	1.317(4)
C226 - F228	1.337(5)
C303 - C304	1.332(5)
C304 - C305	1.410(4)
C305 - N306	1.384(3)
C307 - N309	1.361(3)
C307 - O308	1.238(3)
C310 - C311	1.533(4)

C311 - C312	1.517(4)
C312 - C313	1.502(4)
C312 - C315	1.533(4)
C313 - C314	1.509(4)
C315 - C317	1.488(4)
C315 - C331	1.432(15)
C315 - F316	1.405(3)
C315 - S318	1.852(3)
C321 - C322	1.384(4)
C321 - C325	1.421(4)
C322 - N323	1.327(4)
C325 - C326	1.480(4)
C326 - F327	1.320(4)
C326 - F328	1.318(5)
C326 - F330	1.140(8)
C403 - C404	1.343(5)
C404 - C405	1.415(4)
C405 - N406	1.379(4)
C407 - N409	1.370(4)
C407 - O408	1.215(3)
C410 - C411	1.510(5)
C411 - C412	1.513(5)
C412 - C413	1.477(5)
C412 - C415	1.547(4)
C413 - C414	1.494(5)
C415 - C417	1.484(5)
C415 - F416	1.395(3)
C415 - S418	1.831(3)
C421 - C422	1.361(4)
C421 - C425	1.403(4)
C422 - N423	1.331(4)
C425 - C426	1.492(4)
C426 - F427	1.296(4)
C426 - F428	1.311(6)
F327 - F330	1.671(8)

N101 - C105	1.303(4)
N101 - O102	1.394(3)
N106 - C107	1.386(3)
N109 - C110	1.456(4)
N109 - C114	1.459(4)
N123 - C129	1.455(4)
N123 - N124	1.354(3)
N124 - C125	1.319(4)
N201 - C205	1.319(3)
N201 - O202	1.406(3)
N206 - C207	1.376(3)
N209 - C210	1.476(3)
N209 - C214	1.467(3)
N223 - C229	1.473(5)
N223 - N224	1.343(3)
N224 - C225	1.315(4)
N301 - C305	1.300(3)
N301 - O302	1.406(3)
N306 - C307	1.375(3)
N309 - C310	1.447(3)
N309 - C314	1.471(3)
N323 - C329	1.441(4)
N323 - N324	1.353(3)
N324 - C325	1.327(4)
N401 - C405	1.307(4)
N401 - O402	1.413(3)
N406 - C407	1.378(3)
N409 - C410	1.451(4)
N409 - C414	1.450(4)
N423 - C429	1.460(4)
N423 - N424	1.348(3)
N424 - C425	1.333(4)
O102 - C103	1.325(4)
O202 - C203	1.332(4)
O302 - C303	1.320(4)
O402 - C403	1.312(4)
S118 - C121	1.747(3)

S118 - O119	1.410(2)
S118 - O120	1.414(2)
S218 - C221	1.735(3)
S218 - O219	1.422(3)
S218 - O220	1.433(2)
S318 - C321	1.726(3)
S318 - O319	1.412(2)
S318 - O320	1.428(2)
S418 - C421	1.741(3)
S418 - O419	1.412(2)
S418 - O420	1.4231(19)

[0175] Таблица 6.3: Углы связей (°)

Atoms	Angle (°)	Атомы	Угол (°)
C103 - C104 - C105	104.0(3)		
C103 - O102 - N101	108.8(2)		
C105 - N101 - O102	106.3(2)		
C105 - N106 - C107	123.2(2)		
C107 - N109 - C110	117.3(2)		
C107 - N109 - C114	126.6(2)		
C110 - C111 - C112	110.7(3)		
C110 - N109 - C114	112.8(2)		
C111 - C112 - C115	111.6(3)		
C112 - C113 - C114	111.7(2)		
C112 - C115 - S118	109.2(2)		
C113 - C112 - C111	109.4(3)		
C113 - C112 - C115	113.4(2)		
C117 - C115 - C112	117.3(3)		
C117 - C115 - S118	109.5(2)		
C121 - C125 - C126	128.6(3)		
C121 - S118 - C115	104.25(15)		
C122 - C121 - C125	104.5(3)		
C122 - C121 - S118	124.3(2)		

C122 - N123 - C129	128.7(2)
C122 - N123 - N124	111.0(2)
C125 - C121 - S118	131.2(2)
C125 - N124 - N123	105.4(2)
C203 - C204 - C205	103.3(2)
C203 - O202 - N201	108.0(2)
C204 - C203 - O202	112.0(3)
C205 - N201 - O202	104.7(2)
C207 - N206 - C205	123.5(2)
C207 - N209 - C210	122.3(2)
C207 - N209 - C214	115.0(2)
C210 - C211 - C212	110.7(2)
C211 - C212 - C213	108.5(2)
C211 - C212 - C215	115.20(19)
C212 - C215 - S218	109.47(18)
C214 - C213 - C212	109.2(2)
C214 - N209 - C210	112.8(2)
C215 - C212 - C213	111.1(2)
C217 - C215 - C212	117.2(2)
C217 - C215 - S218	111.00(18)
C221 - C225 - C226	128.4(3)
C221 - S218 - C215	105.78(13)
C222 - C221 - C225	104.5(3)
C222 - C221 - S218	125.1(2)
C222 - N223 - C229	127.2(3)
C222 - N223 - N224	113.0(2)
C225 - C221 - S218	130.4(2)
C225 - N224 - N223	105.2(2)
C303 - C304 - C305	104.3(3)

C303 - O302 - N301	108.3(2)
C305 - N301 - O302	105.5(2)
C307 - N306 - C305	122.9(2)
C307 - N309 - C310	123.1(2)
C307 - N309 - C314	115.91(18)
C310 - N309 - C314	116.4(2)
C311 - C312 - C315	116.0(2)
C312 - C311 - C310	110.4(2)
C312 - C313 - C314	109.8(3)
C312 - C315 - S318	113.7(2)
C313 - C312 - C311	108.0(2)
C313 - C312 - C315	115.9(2)
C317 - C315 - C312	113.5(3)
C317 - C315 - S318	109.8(2)
C321 - C325 - C326	129.6(3)
C321 - S318 - C315	104.53(14)
C322 - C321 - C325	103.2(2)
C322 - C321 - S318	125.47(19)
C322 - N323 - C329	128.7(2)
C322 - N323 - N324	112.2(2)
C325 - C321 - S318	131.1(2)
C325 - N324 - N323	105.0(2)
C326 - F327 - F330	42.8(3)
C326 - F330 - F327	51.9(4)
C331 - C315 - C312	150.7(11)
C331 - C315 - C317	38.2(12)
C331 - C315 - S318	80.4(12)
C403 - C404 - C405	103.4(3)
C403 - O402 - N401	108.7(2)
C405 - N401 - O402	104.6(2)
C407 - N406 - C405	123.0(2)
C407 - N409 - C410	115.9(2)
C407 - N409 - C414	122.6(2)
C410 - C411 - C412	111.3(3)
C411 - C412 - C415	111.6(3)
C412 - C413 - C414	111.4(3)

C412 - C415 - S418	107.0(2)
C413 - C412 - C411	108.1(3)
C413 - C412 - C415	114.7(2)
C414 - N409 - C410	113.8(3)
C417 - C415 - C412	117.0(3)
C417 - C415 - S418	112.6(3)
C421 - C425 - C426	130.2(3)
C421 - S418 - C415	107.68(14)
C422 - C421 - C425	105.1(2)
C422 - C421 - S418	123.6(2)
C422 - N423 - C429	128.0(2)
C422 - N423 - N424	112.4(2)
C425 - C421 - S418	131.0(2)
C425 - N424 - N423	104.7(2)
F116 - C115 - C112	109.1(2)
F116 - C115 - C117	107.9(3)
F116 - C115 - S118	102.8(2)
F127 - C126 - C125	110.7(3)

F128 - C126 - C125	111.2(3)
F128 - C126 - F127	105.0(3)
F130 - C115 - C112	151.1(8)
F130 - C115 - C117	54.2(7)
F130 - C115 - F116	58.2(5)
F130 - C115 - S118	99.3(8)
F216 - C215 - C212	107.47(18)
F216 - C215 - C217	109.0(2)
F216 - C215 - S218	101.48(17)
F227 - C226 - C225	109.7(3)
F227 - C226 - F228	109.5(3)
F228 - C226 - C225	110.2(3)
F316 - C315 - C312	108.1(2)
F316 - C315 - C317	108.8(2)
F316 - C315 - C331	92.7(9)
F316 - C315 - S318	102.3(2)
F327 - C326 - C325	111.8(3)
F328 - C326 - C325	110.6(3)
F328 - C326 - F327	114.9(3)
F330 - C326 - C325	119.9(5)
F330 - C326 - F327	85.2(5)
F330 - C326 - F328	112.3(5)
F416 - C415 - C412	109.4(2)
F416 - C415 - C417	107.8(3)
F416 - C415 - S418	102.1(2)
F427 - C426 - C425	111.1(3)
F427 - C426 - F428	107.6(4)
F428 - C426 - C425	111.4(3)
N101 - C105 - C104	110.5(2)
N101 - C105 - N106	118.7(2)
N106 - C105 - C104	130.7(2)
N109 - C107 - N106	116.8(2)
N109 - C110 - C111	111.4(2)
N109 - C114 - C113	111.8(3)
N123 - C122 - C121	107.9(2)

N124 - C125 - C121	111.1(2)
N124 - C125 - C126	120.1(2)
N124 - N123 - C129	120.2(2)
N201 - C205 - C204	111.9(2)
N201 - C205 - N206	117.7(2)
N206 - C205 - C204	130.4(2)
N209 - C207 - N206	116.5(2)
N209 - C210 - C211	112.5(2)
N209 - C214 - C213	111.9(2)
N223 - C222 - C221	106.6(3)
N224 - C225 - C221	110.7(2)
N224 - C225 - C226	120.8(3)
N224 - N223 - C229	119.8(3)
N301 - C305 - C304	111.1(2)
N301 - C305 - N306	117.8(2)
N306 - C305 - C304	131.1(2)
N309 - C307 - N306	117.2(2)
N309 - C310 - C311	112.7(2)
N309 - C314 - C313	112.6(2)
N323 - C322 - C321	108.2(2)
N324 - C325 - C321	111.4(2)
N324 - C325 - C326	118.9(2)
N324 - N323 - C329	119.1(2)
N401 - C405 - C404	111.9(3)
N401 - C405 - N406	117.9(2)
N406 - C405 - C404	130.2(3)
N409 - C407 - N406	116.2(2)
N409 - C410 - C411	113.1(3)
N409 - C414 - C413	113.4(3)
N423 - C422 - C421	107.2(2)
N424 - C425 - C421	110.6(2)
N424 - C425 - C426	119.1(3)
N424 - N423 - C429	119.5(2)
O102 - C103 - C104	110.4(3)
O108 - C107 - N106	121.0(3)

O108 - C107 - N109	122.2(2)
O119 - S118 - C115	107.52(14)
O119 - S118 - C121	109.34(13)
O119 - S118 - O120	119.64(17)
O120 - S118 - C115	107.15(15)
O120 - S118 - C121	107.86(14)
O208 - C207 - N206	120.9(2)
O208 - C207 - N209	122.5(2)
O219 - S218 - C215	106.31(13)
O219 - S218 - C221	107.44(16)
O219 - S218 - O220	120.37(17)
O220 - S218 - C215	108.06(14)
O220 - S218 - C221	108.01(13)
O302 - C303 - C304	110.8(3)
O308 - C307 - N306	120.8(2)
O308 - C307 - N309	122.0(2)
O319 - S318 - C315	107.69(13)
O319 - S318 - C321	108.22(13)
O319 - S318 - O320	120.68(15)
O320 - S318 - C315	106.01(14)
O320 - S318 - C321	108.57(12)
O402 - C403 - C404	111.4(3)
O408 - C407 - N406	121.7(3)
O408 - C407 - N409	122.1(2)
O419 - S418 - C415	107.83(15)
O419 - S418 - C421	109.03(13)
O419 - S418 - O420	119.38(16)
O420 - S418 - C415	106.15(13)
O420 - S418 - C421	106.25(12)

[0176] Таблица 6.4: Водородные координаты ($\times 10^4$) и параметры изотропных смещений ($\text{\AA} \times 10^2$)

Label	x	y	Метка	U(eq)
H10B	12404.0	262.0	6311.0	74.0
H10C	10589.0	668.0	7235.0	70.0
H10D	9471.0	3098.0	5041.0	61.0
H11A	7268.0	2146.0	8160.0	81.0
H11B	6358.0	2264.0	7379.0	81.0
H11C	7160.0	4021.0	7833.0	87.0
H11D	5905.0	3416.0	8294.0	87.0
H11E	5522.0	4103.0	6488.0	68.0
H11F	7734.0	5225.0	5739.0	72.0
H11G	6834.0	5290.0	4964.0	72.0
H11H	6996.0	3427.0	5311.0	77.0
H11I	8254.0	4021.0	4911.0	77.0
H11J	7028.0	6357.0	6929.0	121.0
H11K	6040.0	7148.0	6455.0	121.0
H11L	6883.0	6722.0	5673.0	121.0
H12A	1732.0	6717.0	9302.0	114.0
H12B	2784.0	5724.0	8139.0	69.0
H12C	1196.0	7760.0	8440.0	114.0
H12D	4372.0	8534.0	4533.0	83.0
H12E	2248.0	7953.0	8948.0	114.0
H20B	-594.0	7026.0	1990.0	81.0
H20C	1293.0	6627.0	1240.0	71.0
H20D	1699.0	3640.0	3039.0	62.0
H21A	2520.0	2569.0	1503.0	66.0
H21B	2394.0	2436.0	2750.0	66.0
H21C	3555.0	1083.0	2443.0	60.0
H21D	4234.0	1837.0	2844.0	60.0
H21E	4390.0	2205.0	583.0	51.0
H21F	5604.0	3406.0	1459.0	67.0
H21G	5839.0	3618.0	180.0	67.0
H21H	4583.0	4914.0	456.0	74.0
H21I	3966.0	4150.0	26.0	74.0

H21J	6663.0	1808.0	2199.0	90.0
H21K	7004.0	666.0	2123.0	90.0
H21L	5844.0	703.0	2901.0	90.0
H22A	8634.0	-514.0	-1584.0	152.0
H22B	6863.0	232.0	-806.0	77.0
H22C	8557.0	-1835.0	-882.0	152.0
H22D	5862.0	-2060.0	3108.0	79.0
H22E	9465.0	-1068.0	-715.0	152.0
H30B	-6518.0	14052.0	4621.0	77.0
H30C	-4848.0	13484.0	3682.0	77.0
H30D	-3954.0	10861.0	5808.0	57.0
H31A	-2866.0	9829.0	5877.0	70.0
H31B	-1730.0	10449.0	5890.0	70.0
H31C	-1237.0	8708.0	5976.0	68.0
H31D	-1827.0	8879.0	4942.0	68.0
H31E	68.0	10238.0	4794.0	61.0
H31F	-1002.0	10218.0	3092.0	65.0
H31G	173.0	10923.0	2855.0	65.0
H31H	-700.0	11953.0	3776.0	63.0
H31I	-1421.0	12023.0	2856.0	63.0
H31J	1218.0	8824.0	5779.0	90.0
H31K	1684.0	7919.0	5340.0	90.0
H31L	401.0	7778.0	5992.0	90.0
H32A	4189.0	7390.0	1730.0	99.0
H32B	2423.0	8296.0	2288.0	59.0
H32C	4037.0	6060.0	2272.0	99.0
H32D	4674.0	6678.0	2835.0	99.0
H33A	2076.0	8199.0	4517.0	90.0
H33B	963.0	7369.0	4921.0	90.0
H33C	1279.0	7931.0	5690.0	90.0
H40B	6155.0	-2984.0	-1008.0	103.0
H40C	4294.0	-2506.0	-250.0	83.0
H40D	3910.0	439.0	-2133.0	59.0
H41A	2187.0	468.0	845.0	108.0
H41B	1393.0	-466.0	794.0	108.0

H41C	337.0	1007.0	981.0	119.0
H41D	169.0	838.0	-93.0	119.0
H41E	1709.0	2482.0	-118.0	70.0
H41F	2043.0	3120.0	-2036.0	95.0
H41G	1222.0	2115.0	-1921.0	95.0
H41H	3094.0	1640.0	-2140.0	99.0
H41I	3311.0	1895.0	-1128.0	99.0
H41J	-1091.0	2161.0	-739.0	164.0
H41K	-1560.0	3148.0	-423.0	164.0
H41L	-1188.0	2039.0	503.0	164.0
H42A	-3935.0	5259.0	1625.0	112.0
H42B	-1509.0	3873.0	1994.0	60.0
H42C	-3139.0	6210.0	1645.0	112.0
H42D	69.0	5899.0	-1870.0	80.0
H42E	-3138.0	4951.0	2537.0	112.0

[0177] Таблица 6.5: Водородные связи с длинами связей (Å) и углами (°)

D --- H A	Длина (D-H)	Длина (H..A)	Длина (D...A)	Угол (D-H..A)
N106 - H10D ... N201	0.8800	2.3000	3.132(3)	157.00
N206 - H20D ... N101	0.8800	2.2000	3.047(3)	161.00
N306 - H30D ... N401	0.8800	2.3500	3.184(3)	159.00
N406 - H40D ... N301	0.8800	2.2500	3.101(3)	162.00
C103 - H10B ... N124	0.9500	2.5500	3.431(4)	154.00
C104 - H10C ... O108	0.9500	2.3600	2.796(4)	107.00
C110 - H11A ... O108	0.9900	2.2700	2.692(5)	104.00
C112 - H11E ... O120	1.0000	2.4500	3.021(4)	116.00
C113 - H11G ... F227	0.9900	2.5000	3.389(3)	149.00
C114 - H11I ... O202	0.9900	2.4400	3.319(4)	148.00
C114 - H11I ... N106	0.9900	2.4800	2.867(4)	103.00
C114 - H11I ... N201	0.9900	2.5500	3.542(4)	177.00
C117 - H11J ... F428	0.9800	2.3500	3.296(5)	163.00
C117 - H11K ... F128	0.9800	2.4700	3.269(5)	138.00

C122 - H12B ... O419	0.9500	2.4300	3.246(4)	144.00
C126 - H12D ... O119	1.0000	2.5800	3.157(5)	117.00
C129 - H12E ... O408	0.9800	2.4900	3.434(5)	162.00
C203 - H20B ... N224	0.9500	2.6100	3.484(5)	153.00
C204 - H20C ... O208	0.9500	2.3800	2.812(4)	107.00
C210 - H21B ... O102	0.9900	2.6000	3.462(4)	146.00
C210 - H21B ... N206	0.9900	2.4900	2.835(4)	100.00
C211 - H21C ... O220	0.9900	2.5900	3.293(4)	128.00
C212 - H21E ... O219	1.0000	2.4900	2.998(4)	111.00
C213 - H21G ... F216	0.9900	2.4000	2.785(4)	102.00
C217 - H21J ... O308	0.9800	2.5800	3.405(4)	141.00
C229 - H22A ... O108	0.9800	2.4500	3.256(5)	139.00
C229 - H22C ... F427	0.9800	2.5200	3.315(5)	139.00
C226 - H22D ... O119	1.0000	2.5600	3.226(4)	124.00
C226 - H22D ... O220	1.0000	2.4500	3.109(4)	123.00
C303 - H30B ... N324	0.9500	2.4800	3.409(4)	167.00
C304 - H30C ... O308	0.9500	2.3800	2.798(4)	106.00
C310 - H31A ... O402	0.9900	2.4600	3.245(4)	136.00
C310 - H31A ... N401	0.9900	2.5800	3.443(4)	145.00
C313 - H31F ... O319	0.9900	2.5500	3.073(4)	113.00
C313 - H31G ... F316	0.9900	2.4400	2.848(4)	104.00
C314 - H31I ... O308	0.9900	2.3300	2.685(3)	100.00
C314 - H31I ... O420	0.9900	2.5700	3.074(3)	111.00
C317 - H31L ... F427	0.9800	2.5300	3.352(5)	142.00
C329 - H32C ... O208	0.9800	2.5900	3.314(5)	131.00
C404 - H40C ... O408	0.9500	2.4100	2.817(4)	106.00
C414 - H41H ... O302	0.9900	2.2800	3.156(4)	147.00
C414 - H41H ... N301	0.9900	2.4100	3.375(4)	163.00
C422 - H42B ... O308	0.9500	2.4900	3.197(3)	131.00
C426 - H42D ... F416	1.0000	2.5300	3.091(5)	115.00

[0178] Изображение кристаллических структур представлено на Фиг. 8 и 9. Рисунки были созданы с помощью программы PLATON (Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7-13).

[0179] Молекула **I-491** содержит атом серы, что позволяет определить абсолютную конфигурацию, применяя набор данных с высоким разрешением. Параметр Флэка (x) рассчитывали на основе метода аномального рассеяния. Он дает абсолютную структуру, обеспечивая достаточное квадратичное отклонение оценки. Согласно теории, ожидаемые

значения параметра Флэка (x) равны 0 для правильной (в пределах 3 esd.s) и +1 для инвертированной абсолютной структуры. Результаты с учетом конфигурации C315: R; C215: R; C415: R; C115: R составляют 0,011(14), что однозначно подтверждает эту абсолютную конфигурацию для **I-491** в кристаллической структуре Формы В.

[0180] Смоделированная дифрактограмма (Фиг. 10) была получена из экспериментально определенной кристаллической структуры Формы В при комнатной температуре. Экспериментальную порошковую дифрактограмму можно сравнить с этой теоретической дифрактограммой, чтобы продемонстрировать природу кристаллической структуры. Незначительные различия (если они есть) могут быть объяснены преимущественной ориентацией порошка.

[0181] Кристаллическая структура Формы В соединения **I-491** была определена с помощью рентгеновской дифракции на монокристалле, что позволило создать исходную порошковую дифрактограмму. Даже если применяемый образец был выделен из двойниковых кристаллов, структура имеет высокое качество; и, таким образом, представляют окончательную кристаллическую структуру Формы В.

Пример 7. Определение характеристик Формы С

[0182] Твердое вещество, полученное в результате взаимопревращения между формами (A+εD) и В при 80°C в смеси ацетонитрил/вода, анализировали с помощью XRPD (параметры сбора данных: тип = 2Th/Th заблокирован; начало = 2,00°; конец = 40,05°; шаг = 0,03°, время шага = 89 с, температура = 25°C (комнатная), время начала = 2749 с, 2-тета = 2,00 и режимы работы = шкала Y прибавить 1000). Было обнаружено, что вещество кристаллическое и соответствует Форме С + следы А и В.

[0183] Термограмма DSC (параметры: уравнивание при 0,00°C, линейное изменение от 10,00°C/мин до 250,00°C) показывает первое эндотермическое событие при 186°C (40,7 Дж/г), соответствующее плавлению Формы С, с последующим вторым эндотермическим событием при 190°C (31 Дж/г), соответствующим плавлению Формы А (Фиг. 11). Непрерывная потеря массы на 0,9% наблюдается между комнатной температурой и 150°C по данным TGA (Фиг. 11).

Монокристалл

[0184] Медленным выпариванием из смеси MeCN/H₂O получали несколько кристаллов, пригодных для рентгеноструктурных исследований. [3]

[0185] Второй монокристалл, обнаруженный в том же образце и отобранный путем наблюдения под бинокулярным микроскопом, устанавливали в гониометрической головке дифрактометра Bruker Instrument APEX DUO (Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, USA). Интенсивности также измеряли при низкой температуре ($T=113$ К) с применением монохроматизированного графитовым монохроматором излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$). Систематическое изучение дифракционных узлов указывает на принадлежность второго кристалла к моноклинной системе с примитивной решеткой Браве. Параметры элементарной ячейки фазы, обозначенной С, представляют собой $a (\text{\AA}) = 14,47$ $b (\text{\AA}) = 17,28$ $c (\text{\AA}) = 16,11$ $\alpha (^{\circ}) = 90,00$ $\beta (^{\circ}) = 109,85$ $\gamma (^{\circ}) = 90,00$.

[0186] С учетом количества атомов в молекуле **I-491** и объема элементарной ячейки был сделан вывод, что в этой элементарной ячейке должны находиться 8 молекул, имеющих формулу $\text{C}_{16} \text{H}_{20} \text{F}_3 \text{N}_5 \text{O}_4 \text{S}$, что эквивалентно расчетному значению плотности 1,527. Количество наблюдаемых рефлексов составило 63621, из них 13312 независимых.

[0187] Определение пространственной группы было выполнено однозначно благодаря наличию характерного систематического погасания вдоль моноклинной оси.

[0188] Кристаллическая структура Формы С была определена прямыми способами с помощью программного обеспечения SIR (Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Cavalli, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, 27, 435-436), и уточнение проводили методами наименьших полных квадратов по F^2 с помощью программы SHELXTL (Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, A64, 112-122). Все неводородные атомы были уточнены с параметрами анизотропного смещения; модель «наездника» применялась для атомов водорода. Окончательные значения согласования составляют $R1 = 0,0284$ (наблюдаемые рефлексy) и $wR2 = 0,0847$ (все данные) для 13312 рефлексов и 1070 параметров с критерием соответствия 1,044.

[0189] Соединение с кристаллической структурой Формы С (Фиг. 12А) кристаллизуется в пространственной группе $P 2_1$, асимметричная единица кристалла состоит из 4 молекул **I-491**, таким образом, в элементарной ячейке присутствуют 8 формул. Асимметричная ячейка содержит: $4(\text{C}_{16} \text{H}_{20} \text{F}_3 \text{N}_5 \text{O}_4 \text{S})$. Исследование молекулярной структуры подтверждает, что все углы связи и длины находятся в пределах значений стандартного диапазона. Две молекулы показали группы CF_2 , которые являются разупорядоченными.

[0190] Данные о кристаллической структуре, рентгеновские экспериментальные параметры и уточнения структуры Формы С приведены в Таблице 7. В Таблице 7.1 перечислены позиционные параметры для всех независимых неводородных атомов вместе с их эквивалентными параметрами изотропного смещения. Длины и углы связей указаны в

Таблицах 7.2 и 7.3. В Таблице 7.4. приведены позиции водорода. В Таблице 7.5 перечислены все водородные связи.

[0191] Таблица 7

Код обозначения	Форма С
Химическая формула	C16 H20 F3 N5 O4 S
Молекулярная масса	435,43
Температура	113(2)
Длина волны	1,54178
Кристаллическая система; пространственная группа	Моноклинная; P 21
Постоянные решетки	$a = 14,4653(2) \text{ \AA}$; $\alpha = 90,00^\circ$ $b = 17,2765(2) \text{ \AA}$; $\beta = 109,8534(5)^\circ$ $c = 16,1121(2) \text{ \AA}$; $\gamma = 90,00^\circ$
Объем	$3787,25(8) \text{ \AA}^3$
Z, Расчетное значение плотности	8, 1,527 мг/м ³
Коэффициент поглощения	2,112 1/мм
F(000)	1808
Тета-диапазон для сбора данных	От 2,92° до 67,38°
Предельные значения индексов	-17 ≤ h ≤ 17; -20 ≤ k ≤ 20; -17 ≤ l ≤ 18
Рефлексы, наблюдаемые/независимые	63621 / 13312 [R(int) = 0,0315]
Полнота до тета макс.	99,2 %
Метод уточнения	По полной матрице наименьших квадратов по F ²
Данные/ограничения/параметры	13312 / 780 / 1070
Критерий соответствия F ²	1,044
Окончательные R индексы [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0284; wR2 = 0,0840
Окончательные R индексы [все данные]	R1 = 0,0290; wR2 = 0,0847

Абсолютный структурный параметр	0,031(6)
Наибольший пик на конечной разностной карте и дырка	0,393 и -0,312 е/Å ³

[0192] Таблица 7.1: Атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные параметры изотропных смещений ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

Label	x	Метка	z	U(eq)
C103	-1292.1(1.2)	6427.4(1.1)	-654.8(1.1)	24.1(4)
C104	-1022.0(1.2)	6241.9(1.0)	203.2(1.1)	22.8(3)
C105	-1.0(1.1)	6087.7(9)	443.6(1.1)	17.4(3)
C107	427.0(1.1)	5716.1(9)	1984.2(1.0)	17.7(3)
C110	946.2(1.1)	5441.2(1.0)	3538.5(1.1)	21.3(3)
C111	1852.9(1.2)	5146.7(1.0)	4264.7(1.1)	21.6(3)
C112	2642.5(1.1)	5778.6(9)	4553.9(1.0)	18.3(3)
C113	2904.2(1.2)	6011.3(1.0)	3739.9(1.1)	21.4(3)
C114	1985.9(1.2)	6275.9(1.0)	2996.0(1.1)	21.7(3)
C115	3517.9(1.2)	5508.5(9)	5350.9(1.1)	18.2(3)
C117	4184.3(1.2)	4910.4(1.0)	5174.8(1.2)	24.4(3)
C121	5028.0(1.1)	6002.4(9)	6926.3(1.0)	17.8(3)
C122	4782.0(1.2)	5833.2(1.0)	7670.0(1.1)	21.2(3)
C125	6030.7(1.2)	5806.5(1.0)	7172.6(1.1)	18.7(3)
C126	6724.1(1.2)	5850.9(1.1)	6648.8(1.1)	24.1(4)
C129	5726.4(1.3)	5278.3(1.2)	9158.6(1.1)	27.4(4)
C203	11821.6(1.3)	8202.4(1.5)	16717.4(1.2)	37.3(5)
C204	11467.9(1.2)	8072.3(1.4)	15841.5(1.1)	30.5(4)
C205	10465.7(1.1)	8308.1(1.0)	15603.2(1.0)	18.0(3)

C207	9884.4(1.1)	8091.6(9)	14021.8(1.0)	16.5(3)
C210	9128.7(1.1)	7622.8(1.0)	12536.2(1.0)	21.4(3)
C211	8438.3(1.1)	7923.1(1.1)	11659.1(1.0)	21.6(3)
C212	7375.1(1.1)	7955.2(1.0)	11667.3(1.0)	18.5(3)
C213	7368.2(1.1)	8489.8(1.1)	12419.2(1.0)	21.5(3)
C214	8078.9(1.1)	8195.3(1.1)	13298.8(1.0)	21.0(3)
C215	6626.7(1.1)	8231.3(1.0)	10788(1)	18.8(3)
C217	6920.7(1.4)	8916.7(1.1)	10357.9(1.1)	27.5(4)
C221	5435.4(1.2)	7763.6(1.0)	9080.5(1.0)	21.2(3)
C222	5690.9(1.1)	8020.2(1.1)	8372.1(1.1)	22.7(3)
C225	4431.3(1.1)	7933.9(1.0)	8857.7(1.0)	19.9(3)
C226	3753.8(1.2)	7806.2(1.1)	9371.4(1.1)	24.5(4)
C229	4756.3(1.4)	8640.3(1.3)	6931.3(1.2)	33.5(4)
C303	-3768.2(1.1)	7826.6(1.0)	-5144.7(1.1)	20.4(3)
C304	-3394.5(1.1)	7815.0(9)	-4256.1(1.1)	19.3(3)
C305	-2417.7(1.1)	8086.7(9)	-4068.2(1.0)	15.5(3)
C307	-1878.8(1.1)	8303.4(1.0)	-2494.6(1.0)	19.7(3)
C310	-1304.2(1.2)	8818.7(1.2)	-1027.1(1.1)	25.7(4)
C311	-521.7(1.2)	8694.3(1.2)	-129.8(1.1)	25.3(4)
C312	499.7(1.2)	8883.7(1.0)	-172.9(1.0)	18.9(3)
C313	683.2(1.1)	8344.7(1.0)	-851.7(1.0)	21.1(3)
C314	-86.3(1.1)	8480.6(1.0)	-1760(1)	19.7(3)
C315	1329.2(1.2)	8936.6(1.0)	725.6(1.0)	19.9(3)
C317	1106.2(1.3)	9483.8(1.0)	1368.0(1.1)	25.5(4)
C321	2550.6(1.2)	8191.6(1.0)	2288.3(1.1)	20.4(3)
C322	2323.5(1.1)	8255.3(9)	3053.5(1.1)	18.6(3)
C325	3575.6(1.2)	8256.5(1.1)	2559.0(1.1)	23.2(3)
C326	4255.8(1.4)	8225.0(1.4)	2037.0(1.3)	34.9(4)
C329	3344.6(1.4)	8421.8(1.2)	4642.3(1.1)	28.9(4)
C403	14210.2(1.4)	5776.4(1.6)	11540.8(1.3)	39.0(5)
C404	13958.7(1.2)	5896.1(1.2)	10670.8(1.2)	27.8(4)
C405	12916.7(1.2)	5870.8(1.0)	10368.5(1.1)	19.8(3)
C407	12504.7(1.2)	5872.2(1.0)	8787.8(1.1)	20.7(3)
C410	12034.8(1.3)	5728.5(1.3)	7217.3(1.2)	29.9(4)

C411	11182.1(1.3)	5318.6(1.2)	6525.7(1.2)	29.2(4)
C412	10268.0(1.2)	5834.5(1.0)	6257.0(1.1)	21.1(3)
C413	10009.5(1.2)	6021.7(1.1)	7080.2(1.1)	24.1(4)
C414	10881.7(1.3)	6390.8(1.1)	7797.0(1.1)	25.0(4)
C415	9437.1(1.2)	5446.1(9)	5498.3(1.1)	19.4(3)
C417	8825.9(1.3)	4848.9(1.0)	5745.6(1.3)	26.7(4)
C421	7916.0(1.3)	5760.7(1.0)	3855.0(1.1)	23.7(3)
C422	8179.4(1.3)	5528.8(1.0)	3145.1(1.2)	25.0(4)
C425	6892.9(1.2)	5644.5(1.0)	3592.4(1.1)	23.3(4)
C426	6206.4(1.4)	5799.8(1.2)	4092.4(1.2)	30.3(4)
C429	7233.5(1.4)	5011.0(1.5)	1646.1(1.2)	36.5(5)
F116	3140.8(6)	5211.0(6)	5980.8(6)	22.3(2)
F127	7031.0(1.1)	5118.5(8)	6555.6(1.1)	46.9(4)
F128	7549.6(9)	6226.2(1.1)	7122.2(8)	47.8(4)
F216	5744.9(7)	8404.9(6)	10916.1(6)	25.9(2)
F227	3633.1(8)	8485.8(7)	9754.8(7)	32.4(2)
F228	2851.6(7)	7606.6(8)	8813.4(8)	36.7(3)
F316	2164.3(7)	9201.2(7)	569.4(7)	29.7(2)
F327	4872.3(1.1)	7615.4(9)	2291.3(1.1)	60.4(4)
F328	4843.9(9)	8859.1(8)	2219.7(9)	45.5(3)
F418	9852.5(7)	5106.7(6)	4916.2(7)	25.7(2)
F427	5265.4(1.1)	5791.2(1.8)	3554.9(1.0)	67.0(7)
F428	6291.1(1.1)	5223.1(9)	4678.2(1.0)	40.9(4)
F527	5551(6)	6303(8)	3616(6)	67.0(7)
F528	5681(6)	5154(4)	4146(5)	40.9(4)
F627	6386(13)	6152(11)	5903(9)	46.9(4)
F628	6591(13)	5264(11)	6085(12)	47.8(4)
N101	311.4(9)	6166.1(9)	-230.0(9)	20.5(3)
N106	679.2(1.0)	5897.7(8)	1256.8(9)	18.4(3)
N109	1204.5(9)	5685.5(8)	2769.0(9)	19.3(3)
N123	5603.2(1.0)	5567.0(8)	8278.3(9)	19.6(3)
N124	6381.9(1.0)	5548.1(9)	7990.8(9)	21.8(3)
N201	10244.4(1.0)	8539.6(9)	16291.2(9)	24.4(3)
N206	9733.9(9)	8314.2(8)	14787.8(8)	16.3(3)
N209	9073.2(9)	8099.8(8)	13272.3(9)	18.2(3)
N223	4873.3(1.0)	8310.3(1.0)	7791.6(9)	23.4(3)

N224	4091.3(1.0)	8264.3(9)	8070.9(9)	23.7(3)
N301	-2228.9(9)	8252.7(8)	-4793.8(9)	19.1(3)
N306	-1671.1(9)	8189.4(8)	-3265.2(9)	18.8(3)
N309	-1086.4(1.0)	8409.2(8)	-1740.2(9)	19.5(3)
N323	3177(1)	8344.2(8)	3707.7(9)	19.3(3)
N324	3960.2(1.0)	8348.1(9)	3430.5(9)	23.8(3)
N401	12579.6(1.0)	5732.6(1.0)	11014.9(1.0)	28.4(3)
N406	12246.5(1.0)	5971.9(8)	9529.0(9)	20.5(3)
N409	11757.3(1.0)	5907.5(9)	7991.4(1.0)	23.6(3)
N423	7350(1)	5291.6(9)	2527.1(9)	23.8(3)
N424	6551.6(1.0)	5355(1)	2779.2(9)	24.7(3)
O102	-529.8(8)	6392.1(7)	-948.1(7)	22.7(2)
O108	-419.9(8)	5551.9(7)	1924.9(8)	25.1(3)
O119	3539.5(9)	6863.0(7)	6131.8(8)	28.1(3)
O120	4789.1(9)	6639.8(7)	5417.2(8)	27.0(3)
O202	11130.4(8)	8479.8(9)	17017.5(8)	30.7(3)
O208	10713.3(8)	7939.3(7)	14007.2(7)	21.1(2)
O219	7127.9(9)	7168.2(9)	9831.7(8)	32.4(3)
O220	5803(1)	6847.3(8)	10419.9(8)	32.0(3)
O302	-3103.3(8)	8079.9(7)	-5493.6(7)	21.1(2)
O308	-2724.0(8)	8301.4(9)	-2496.8(8)	31.1(3)
O319	2186.0(1.1)	7564.4(9)	768.3(9)	40.7(4)
O320	836.2(1.0)	7681.9(8)	1396.4(9)	33.9(3)
O402	13415.6(9)	5671.7(1.1)	11779.5(9)	41.9(4)
O408	13351.4(9)	5710.9(9)	8841.9(8)	30.1(3)
O419	8066.3(1.2)	6505.0(9)	5282.8(1.0)	46.9(4)
O420	9320.3(1.3)	6703.3(9)	4561(1)	52.0(5)
S118	4221.8(3)	6355.1(2)	5934.7(2)	18.75(8)
S218	6278.2(3)	7397.4(2)	10036.8(2)	20.93(8)
S318	1692.8(3)	7992.5(2)	1253.8(3)	23.31(9)
S418	8673.2(3)	6207.0(2)	4814.5(3)	28.64(1)

[0193] Таблица 7.2: Длины связей (Å)

Bond	Length (Å)	Связь	Длина
C103 - C104	1.342(3)		
C104 - C105	1.419(2)		
C105 - N106	1.385(2)		
C107 - N109	1.379(2)		
C107 - O108	1.229(2)		
C110 - C111	1.519(2)		
C111 - C112	1.534(2)		
C112 - C113	1.537(2)		
C112 - C115	1.538(2)		
C113 - C114	1.526(2)		
C115 - C117	1.504(2)		
C115 - F116	1.4027(18)		
C115 - S118	1.8466(16)		
C121 - C122	1.392(2)		
C121 - C125	1.409(2)		
C122 - N123	1.339(2)		
C125 - C126	1.516(2)		
C126 - F127	1.366(2)		
C126 - F128	1.345(2)		
C126 - F627	1.246(12)		
C126 - F628	1.331(13)		
C203 - C204	1.347(3)		
C204 - C205	1.427(2)		
C205 - N206	1.379(2)		
C207 - N209	1.369(2)		
C207 - O208	1.236(2)		
C210 - C211	1.518(2)		
C211 - C212	1.543(2)		
C212 - C213	1.526(2)		
C212 - C215	1.538(2)		
C213 - C214	1.528(2)		
C215 - C217	1.504(2)		

C215 - F216	1.3923(18)
C215 - S218	1.8385(17)
C221 - C222	1.387(2)
C221 - C225	1.404(2)
C222 - N223	1.332(2)
C225 - C226	1.498(2)
C226 - F227	1.365(2)
C226 - F228	1.354(2)
C303 - C304	1.348(2)
C304 - C305	1.421(2)
C305 - N306	1.387(2)
C307 - N309	1.371(2)
C307 - O308	1.221(2)
C310 - C311	1.519(2)
C311 - C312	1.538(2)
C312 - C313	1.527(2)
C312 - C315	1.537(2)
C313 - C314	1.526(2)
C315 - C317	1.515(2)
C315 - F316	1.3921(19)
C315 - S318	1.8324(17)
C321 - C322	1.384(2)
C321 - C325	1.401(2)
C322 - N323	1.332(2)
C325 - C326	1.497(2)
C326 - F327	1.351(3)
C326 - F328	1.357(3)
C403 - C404	1.339(3)
C404 - C405	1.419(2)
C405 - N406	1.382(2)
C407 - N409	1.370(2)
C407 - O408	1.230(2)
C410 - C411	1.527(3)
C411 - C412	1.530(2)
C412 - C413	1.530(2)

C412 - C415	1.546(2)
C413 - C414	1.530(2)
C415 - C417	1.498(2)
C415 - F418	1.4025(19)
C415 - S418	1.8264(17)
C421 - C422	1.382(3)
C421 - C425	1.409(2)
C422 - N423	1.337(2)
C425 - C426	1.500(2)
C426 - F427	1.342(2)
C426 - F428	1.349(3)
C426 - F527	1.322(9)
C426 - F528	1.369(7)
F127 - F628	0.85(2)
F627 - F628	1.57(3)
N101 - C105	1.317(2)
N101 - O102	1.4197(16)
N106 - C107	1.377(2)
N109 - C110	1.473(2)
N109 - C114	1.473(2)
N123 - C129	1.456(2)
N123 - N124	1.356(2)
N124 - C125	1.319(2)
N201 - C205	1.316(2)
N201 - O202	1.4156(17)
N206 - C207	1.379(2)
N209 - C210	1.469(2)
N209 - C214	1.463(2)
N223 - C229	1.455(2)
N223 - N224	1.3544(19)
N224 - C225	1.323(2)
N301 - C305	1.319(2)
N301 - O302	1.4112(16)
N306 - C307	1.387(2)
N309 - C310	1.472(2)

N309 - C314	1.463(2)
N323 - C329	1.448(2)
N323 - N324	1.352(2)
N324 - C325	1.333(2)
N401 - C405	1.313(2)
N401 - O402	1.4068(18)
N406 - C407	1.378(2)
N409 - C410	1.467(2)
N409 - C414	1.460(2)
N423 - C429	1.455(2)
N423 - N424	1.353(2)
N424 - C425	1.331(2)
O102 - C103	1.340(2)
O202 - C203	1.339(2)
O302 - C303	1.341(2)
O402 - C403	1.342(2)
S118 - C121	1.7373(16)
S118 - O119	1.4345(13)
S118 - O120	1.4407(13)
S218 - C221	1.7277(16)
S218 - O219	1.4326(13)
S218 - O220	1.4301(14)
S318 - C321	1.7410(16)
S318 - O319	1.4309(15)
S318 - O320	1.4385(14)
S418 - C421	1.7418(18)
S418 - O419	1.4336(17)
S418 - O420	1.4276(17)

[0194] Таблица 7.3: Углы связей (°)

Atoms	Angle (°)	Атомы	Угол (°)
C103 - C104 - C105	103.77(15)		
C103 - O102 - N101	107.78(12)		
C105 - N101 - O102	105.12(12)		
C107 - N106 - C105	123.44(14)		
C107 - N109 - C110	114.95(13)		
C107 - N109 - C114	121.29(13)		
C110 - C111 - C112	110.78(14)		
C111 - C112 - C113	107.51(13)		
C111 - C112 - C115	110.78(13)		
C112 - C115 - S118	109.89(11)		
C113 - C112 - C115	114.85(13)		
C114 - C113 - C112	110.34(13)		
C114 - N109 - C110	112.45(13)		
C117 - C115 - C112	116.71(14)		
C117 - C115 - S118	111.24(11)		
C121 - C125 - C126	130.04(15)		
C121 - S118 - C115	105.81(8)		
C122 - C121 - C125	104.29(14)		
C122 - C121 - S118	125.26(12)		
C122 - N123 - C129	127.97(14)		
C122 - N123 - N124	113.05(13)		
C125 - C121 - S118	130.44(13)		
C125 - N124 - N123	104.52(13)		
C126 - F627 - F628	54.9(8)		
C126 - F628 - F627	50.0(8)		
C203 - C204 - C205	102.95(16)		
C203 - O202 - N201	107.77(13)		
C205 - N201 - O202	105.26(13)		
C207 - N206 - C205	123.16(13)		
C207 - N209 - C210	116.18(13)		
C207 - N209 - C214	122.17(13)		
C210 - C211 - C212	110.29(13)		

C212 - C213 - C214	110.56(13)
C212 - C215 - S218	108.26(11)
C213 - C212 - C211	107.68(13)
C213 - C212 - C215	110.57(13)
C214 - N209 - C210	114.26(13)
C215 - C212 - C211	113.27(13)
C217 - C215 - C212	116.61(14)
C217 - C215 - S218	111.76(11)
C221 - C225 - C226	129.94(15)
C221 - S218 - C215	104.65(8)
C222 - C221 - C225	105.33(14)
C222 - C221 - S218	123.14(12)
C222 - N223 - C229	127.23(15)
C222 - N223 - N224	112.79(14)
C225 - C221 - S218	131.31(13)
C225 - N224 - N223	105.24(13)
C303 - C304 - C305	103.44(14)
C303 - C302 - N301	108.05(11)
C305 - N301 - C302	105.24(12)
C305 - N306 - C307	121.10(13)
C307 - N309 - C310	114.85(13)
C307 - N309 - C314	121.81(13)
C310 - C311 - C312	110.11(14)
C312 - C315 - S318	113.17(11)
C313 - C312 - C311	107.82(14)
C313 - C312 - C315	116.16(13)
C314 - C313 - C312	110.22(13)
C314 - N309 - C310	116.87(13)
C315 - C312 - C311	115.13(13)
C317 - C315 - C312	113.65(13)
C317 - C315 - S318	109.40(11)
C321 - C325 - C326	130.57(16)
C321 - S318 - C315	105.52(8)
C322 - C321 - C325	105.23(14)
C322 - C321 - S318	124.12(13)

C322 - N323 - C329	128.04(15)
C322 - N323 - N324	113.25(13)
C325 - C321 - S318	130.45(13)
C325 - N324 - N323	104.52(13)
C403 - C404 - C405	103.52(16)
C403 - O402 - N401	107.70(14)
C404 - C403 - O402	111.47(16)
C405 - N401 - O402	105.53(13)
C407 - N406 - C405	121.74(14)
C407 - N409 - C410	115.49(14)
C407 - N409 - C414	125.29(14)
C410 - C411 - C412	110.04(16)
C411 - C412 - C415	109.63(14)
C412 - C413 - C414	111.14(14)
C412 - C415 - S418	108.25(11)
C413 - C412 - C411	108.66(14)
C413 - C412 - C415	115.08(14)
C414 - N409 - C410	113.96(14)
C417 - C415 - C412	117.32(14)
C417 - C415 - S418	111.42(12)
C421 - C425 - C426	129.26(16)
C421 - S418 - C415	106.62(8)
C422 - C421 - C425	105.48(15)
C422 - C421 - S418	126.58(14)
C422 - N423 - C429	127.31(15)
C422 - N423 - N424	113.16(14)
C425 - C421 - S418	127.55(14)
C425 - N424 - N423	104.89(13)
F116 - C115 - C112	107.64(12)
F116 - C115 - C117	108.44(13)
F116 - C115 - S118	101.79(10)
F127 - C126 - C125	108.39(15)
F127 - F628 - C126	74.0(9)
F127 - F628 - F627	119.7(13)
F128 - C126 - C125	109.65(14)

F128 - C126 - F127	104.46(15)
F216 - C215 - C212	108.91(12)
F216 - C215 - C217	108.38(14)
F216 - C215 - S218	101.90(10)
F227 - C226 - C225	109.35(15)
F228 - C226 - C225	109.54(14)
F228 - C226 - F227	106.07(13)
F316 - C315 - C312	107.27(12)
F316 - C315 - C317	108.52(14)
F316 - C315 - S318	104.27(11)
F327 - C326 - C325	110.51(17)
F327 - C326 - F328	105.25(15)
F328 - C326 - C325	109.40(17)
F418 - C415 - C412	108.39(13)
F418 - C415 - C417	108.39(13)
F418 - C415 - S418	101.91(11)
F427 - C426 - C425	111.27(15)
F427 - C426 - F428	105.93(19)
F427 - C426 - F528	64.5(4)
F428 - C426 - C425	108.91(15)
F428 - C426 - F528	43.5(3)
F527 - C426 - C425	106.3(4)
F527 - C426 - F427	42.5(5)
F527 - C426 - F428	140.2(5)
F527 - C426 - F528	105.6(6)
F528 - C426 - C425	111.7(3)
F627 - C126 - C125	116.1(8)
F627 - C126 - F127	108.5(8)
F627 - C126 - F128	109.1(10)
F627 - C126 - F628	75.0(13)
F628 - C126 - C125	111.8(7)
F628 - C126 - F127	36.5(9)
F628 - C126 - F128	130.4(7)
F628 - F127 - C126	69.5(10)
N101 - C105 - C104	111.87(14)

N101 - C105 - N106	118.16(14)
N106 - C105 - C104	129.95(15)
N106 - C107 - N109	114.83(13)
N109 - C110 - C111	110.19(13)
N109 - C114 - C113	112.18(13)
N123 - C122 - C121	106.24(14)
N124 - C125 - C121	111.90(15)
N124 - C125 - C126	118.06(15)
N124 - N123 - C129	118.92(13)
N201 - C205 - C204	112.06(14)
N201 - C205 - N206	118.19(14)
N206 - C205 - C204	129.75(15)
N209 - C207 - N206	115.99(13)
N209 - C210 - C211	111.15(14)
N209 - C214 - C213	111.66(13)
N223 - C222 - C221	106.08(14)
N224 - C225 - C221	110.55(15)
N224 - C225 - C226	119.51(14)
N224 - N223 - C229	119.97(14)
N301 - C305 - C304	111.92(13)
N301 - C305 - N306	117.98(13)
N306 - C305 - C304	130.10(14)
N309 - C307 - N306	116.28(13)
N309 - C310 - C311	112.78(14)
N309 - C314 - C313	111.75(13)
N323 - C322 - C321	106.10(14)
N324 - C325 - C321	110.89(15)
N324 - C325 - C326	118.53(15)
N324 - N323 - C329	118.70(14)
N401 - C405 - C404	111.76(15)
N401 - C405 - N406	118.25(15)
N406 - C405 - C404	129.99(16)
N409 - C407 - N406	116.51(14)
N409 - C410 - C411	109.38(15)
N409 - C414 - C413	110.89(15)

N423 - C422 - C421	105.99(15)
N424 - C425 - C421	110.48(16)
N424 - C425 - C426	120.26(16)
N424 - N423 - C429	119.50(13)
O102 - C103 - C104	111.46(14)
O108 - C107 - N106	122.12(14)
O108 - C107 - N109	122.93(15)
O119 - S118 - C115	107.18(7)
O119 - S118 - C121	107.96(7)
O119 - S118 - O120	119.29(8)
O120 - S118 - C115	107.43(7)
O120 - S118 - C121	108.39(7)
O202 - C203 - C204	111.95(15)
O208 - C207 - N206	121.72(14)
O208 - C207 - N209	122.15(14)
O219 - S218 - C215	107.67(8)
O219 - S218 - C221	107.24(8)
O220 - S218 - C215	107.53(8)
O220 - S218 - C221	109.35(8)
O220 - S218 - O219	119.45(9)
O302 - C303 - C304	111.34(14)
O308 - C307 - N306	121.19(14)
O308 - C307 - N309	122.53(15)
O319 - S318 - C315	108.90(8)
O319 - S318 - C321	107.46(8)
O319 - S318 - O320	120.73(10)
O320 - S318 - C315	106.22(8)
O320 - S318 - C321	107.06(8)
O408 - C407 - N406	121.57(15)
O408 - C407 - N409	121.77(15)
O419 - S418 - C415	107.11(8)
O419 - S418 - C421	108.26(9)
O420 - S418 - C415	106.48(9)
O420 - S418 - C421	106.72(9)
O420 - S418 - O419	120.87(11)

[0195] Таблица 7.4: Водородные координаты ($\times 10^4$) и параметры изотропных смещений ($\text{\AA} \times 10^2$)

Label	x	y	Метка	U(eq)
H10B	-1942.0	6566.0	-1010.0	29.0
H10C	-1421.0	6219.0	565.0	27.0
H10D	1306.0	5893.0	1312.0	22.0
H11A	445.0	5027.0	3362.0	26.0
H11B	663.0	5884.0	3760.0	26.0
H11C	2120.0	4691.0	4049.0	26.0
H11D	1670.0	4982.0	4777.0	26.0
H11E	2345.0	6240.0	4742.0	22.0
H11F	3393.0	6436.0	3898.0	26.0
H11G	3201.0	5564.0	3539.0	26.0
H11H	1736.0	6757.0	3177.0	26.0
H11I	2162.0	6394.0	2467.0	26.0
H11J	4542.0	5140.0	4817.0	37.0
H11K	3791.0	4473.0	4857.0	37.0
H11L	4654.0	4729.0	5736.0	37.0
H12A	5118.0	5360.0	9286.0	41.0
H12B	4157.0	5894.0	7733.0	25.0
H12C	6266.0	5556.0	9594.0	41.0
H12D	6385(18)	5834(15)	7022(17)	29.0
H12E	5878.0	4724.0	9188.0	41.0
H20B	12483.0	8108.0	17079.0	45.0
H20C	11803.0	7873.0	15473.0	37.0
H20D	9142.0	8468.0	14755.0	20.0
H21A	8953.0	7082.0	12621.0	26.0
H21B	9811.0	7626.0	12531.0	26.0
H21C	8467.0	7579.0	11177.0	26.0
H21D	8648.0	8447.0	11548.0	26.0
H21E	7183.0	7424.0	11794.0	22.0

H21F	6696.0	8515.0	12447.0	26.0
H21G	7561.0	9019.0	12307.0	26.0
H21H	8094.0	8566.0	13772.0	25.0
H21I	7841.0	7692.0	13442.0	25.0
H21J	7467.0	8771.0	10160.0	41.0
H21K	7126.0	9342.0	10784.0	41.0
H21L	6360.0	9083.0	9850.0	41.0
H22A	5401.0	8687.0	6862.0	50.0
H22B	6322.0	7994.0	8313.0	27.0
H22C	4454.0	9154.0	6884.0	50.0
H22D	4019.0	7396.0	9829.0	29.0
H22E	4334.0	8303.0	6468.0	50.0
H30B	-4419.0	7675.0	-5481.0	24.0
H30C	-3709.0	7662.0	-3852.0	23.0
H30D	-1055.0	8182.0	-3244.0	23.0
H31A	-1945.0	8637.0	-1006.0	31.0
H31B	-1362.0	9380.0	-1160.0	31.0
H31C	-537.0	8150.0	56.0	30.0
H31D	-657.0	9031.0	312.0	30.0
H31E	441.0	9414.0	-434.0	23.0
H31F	1347.0	8441.0	-878.0	25.0
H31G	653.0	7800.0	-673.0	25.0
H31H	4.0	9005.0	-1970.0	24.0
H31I	10.0	8100.0	-2182.0	24.0
H31J	666.0	9228.0	1630.0	38.0
H31K	788.0	9951.0	1055.0	38.0
H31L	1720.0	9626.0	1835.0	38.0
H32A	3770.0	8869.0	4876.0	43.0
H32B	1688.0	8239.0	3102.0	22.0
H32C	3662.0	7952.0	4950.0	43.0
H32D	3874.0	8196.0	1391.0	42.0
H32E	2715.0	8497.0	4734.0	43.0
H40B	14868.0	5767.0	11939.0	47.0
H40C	14378.0	5978.0	10336.0	33.0
H40D	11639.0	6103.0	9466.0	25.0

H41A	12623.0	5392.0	7392.0	36.0
H41B	12197.0	6212.0	6967.0	36.0
H41C	11038.0	4825.0	6770.0	35.0
H41D	11365.0	5199.0	6001.0	35.0
H41E	10441.0	6332.0	6027.0	25.0
H41F	9816.0	5540.0	7311.0	29.0
H41G	9443.0	6381.0	6921.0	29.0
H41H	11016.0	6907.0	7597.0	30.0
H41I	10716.0	6461.0	8340.0	30.0
H41J	8442.0	5096.0	6070.0	40.0
H41K	9256.0	4454.0	6119.0	40.0
H41L	8379.0	4606.0	5210.0	40.0
H42A	7870.0	5025.0	1556.0	55.0
H42B	8819.0	5536.0	3104.0	30.0
H42C	6764.0	5341.0	1207.0	55.0
H42D	6367.0	6308.0	4405.0	36.0
H42E	6988.0	4478.0	1582.0	55.0

[0196] Таблица 7.5: Водородные связи с длинами связей (Å) и углами (градусы °)

D --- H A	Длина (D-H)	Длина (H...A)	Длина (D...A)	Угол (D-H...A)
N106 - H10D ... N401	0.8800	2.0700	2.919(2)	161.00
N206 - H20D ... N301	0.8800	2.3600	3.135(2)	147.00
N306 - H30D ... N201	0.8800	2.3300	3.146(2)	154.00
N406 - H40D ... N101	0.8800	2.1400	2.973(2)	158.00
C103 - H10B ... O219	0.9500	2.4400	2.948(2)	113.00
C104 - H10C ... O108	0.9500	2.4600	2.870(2)	106.00
C111 - H11D ... F116	0.9900	2.3800	2.7622(19)	102.00
C112 - H11E ... O119	1.0000	2.5600	3.069(2)	112.00

C114 - H11I ... N106	0.9900	2.5100	2.873(2)	101.00
C129 - H12A ... O408	0.9800	2.4800	3.381(2)	152.00
C122 - H12B ... O408	0.9500	2.4600	3.248(2)	140.00
C203 - H20B ... N224	0.9500	2.3500	3.269(2)	163.00
C204 - H20C ... O208	0.9500	2.3600	2.791(2)	107.00
C210 - H21B ... O208	0.9900	2.3500	2.7350(19)	102.00
C211 - H21C ... O219	0.9900	2.4700	3.189(2)	129.00
C213 - H21F ... F216	0.9900	2.3900	2.7455(18)	100.00
C214 - H21H ... O302	0.9900	2.5500	3.002(2)	108.00
C214 - H21H ... N301	0.9900	2.5700	3.253(2)	126.00
C217 - H21K ... O408	0.9800	2.5900	3.431(2)	144.00
C222 - H22B ... O308	0.9500	2.2600	3.104(2)	147.00
C304 - H30C ... O308	0.9500	2.4300	2.795(2)	103.00
C310 - H31A ... O308	0.9900	2.3500	2.706(2)	100.00
C311 - H31C ... O320	0.9900	2.5200	3.112(2)	118.00
C314 - H31I ... O202	0.9900	2.4800	3.055(2)	117.00
C317 - H31K ... O102	0.9800	2.5100	3.412(2)	152.00
C329 - H32A ... F428	0.9800	2.4600	3.282(3)	142.00
C322 - H32B ... O208	0.9500	2.4000	3.243(2)	147.00
C326 - H32D ... O319	1.0000	2.5500	3.208(3)	123.00
C403 - H40B ... F427	0.9500	2.4700	3.082(2)	122.00
C403 - H40B ... N424	0.9500	2.4600	3.375(3)	163.00
C404 - H40C ... O220	0.9500	2.5200	3.273(2)	137.00
C404 - H40C ... O408	0.9500	2.4100	2.793(2)	104.00
C410 - H41A ... O408	0.9900	2.2800	2.663(2)	102.00
C411 - H41D ... F418	0.9900	2.3000	2.678(2)	102.00
C412 - H41E ... O420	1.0000	2.4500	3.009(2)	114.00
C414 - H41I ... O102	0.9900	2.4500	3.326(2)	148.00
C414 - H41I ... N101	0.9900	2.6100	3.566(2)	162.00
C414 - H41I ... N406	0.9900	2.5300	2.910(2)	102.00
C417 - H41J ... F127	0.9800	2.4200	3.311(3)	151.00
C429 - H42A ... O108	0.9800	2.5100	3.400(2)	151.00
C422 - H42B ... O108	0.9500	2.5000	3.268(2)	138.00
C426 - H42D ... O419	1.0000	2.4100	2.983(3)	116.00

[0197] Изображение кристаллических структур представлено на Фиг. 12А и 12В; рисунки были созданы с помощью программы PLATON (Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7-13) для обеих структур.

[0198] Молекула **I-491** содержит атом серы, что позволяет определить абсолютную конфигурацию, применяя набор данных с высоким разрешением (выполнен при низкой температуре). Параметр Флэка (x) рассчитывали на основе метода аномального рассеяния. Он дает абсолютную структуру, обеспечивая достаточное квадратичное отклонение оценки. Согласно теории, ожидаемые значения параметра Флэка (x) равны 0 для правильной (в пределах 3 esd.s) и +1 для инвертированной абсолютной структуры (Flack, H. D., Bernadinelli, G. *Acta. Cryst.* **1999** A55, 908-915). Результаты представляют собой следующее: с учетом конфигурации C115:R; C415:R; C215:R; C315:R; параметр Флэка составляет 0,031(6), что однозначно подтверждает эту абсолютную конфигурацию для Формы С **I-491**.

[0199] Смоделированная дифрактограмма была получена из экспериментально определенной кристаллической структуры Формы С (Фиг. 13) при низкой температуре. Экспериментальную порошковую дифрактограмму можно сравнить с одной из этих теоретических дифрактограмм, чтобы продемонстрировать природу кристаллической структуры. Незначительные различия (если они есть) могут быть объяснены преимущественной ориентацией порошка.

[0200] Полиморфная кристаллическая структура Формы С соединения **I-491** была определена с помощью рентгеновской дифракции на монокристалле, что позволило создать исходную порошковую дифрактограмму. Форма С была полностью охарактеризована этой работой.

Пример 8. Определение характеристик Формы D

[0201] Медленным выпариванием из смеси MeCN/H₂O получали кристаллы, пригодные для рентгеноструктурных исследований.

[0202] Монокристалл, отобранный путем наблюдения под бинокулярным микроскопом, устанавливали в гониометрической головке дифрактометра Bruker Instrument APEX DUO (Bruker AXS (2011). APEX2 suite V 2011.2-0. Madison, Wisconsin, USA). Интенсивности измеряли при низкой температуре ($T=113$ K) с применением монохроматизированного графитовым монохроматором излучения Cu K α ($\lambda = 1,54178$ Å). Систематическое изучение дифракционных узлов указывает на то, что первый кристалл принадлежит к триклинной системе с примитивной решеткой Браве. Параметры элементарной ячейки фазы,

обозначенной D, представляют собой: a (Å) = 9,78, b (Å) = 13,86, c (Å) = 16,11, α (°) = 65,39, β (°) = 84,54, γ (°) = 72,42.

[0203] С учетом количества атомов в молекуле **I-491** и объема элементарной ячейки был сделан вывод, что в этой элементарной ячейке должны находиться 4 молекулы, имеющие формулу $C_{16}H_{20}F_3N_5O_4S$, что эквивалентно расчетному значению плотности 1,522. Количество наблюдаемых рефлексов составило 27364, из них 11440 независимых.

[0204] На основании статистического распределения интенсивностей установлена нецентросимметричная структура.

[0205] Кристаллическая структура Формы D была определена прямыми способами с помощью программного обеспечения SIR (Altomare, A.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Burla, M. C.; Polidori, G.; Cavalli, A. *J. Appl. Crystallogr.* **1994**, 27, 435-436), и уточнение проводили методами наименьших полных квадратов по F^2 с помощью программы SHELXTL (Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. A* **2008**, A64, 112-122). Все неводородные атомы были уточнены с параметрами анизотропного смещения; модель «наездника» применялась для атомов водорода. Окончательные значения согласования составляют $R_1 = 0,0430$ (наблюдаемые рефлексy) и $wR_2 = 0,1179$ (все данные) для 11440 рефлексов и 1045 параметров с критерием соответствия 1,071.

[0206] Соединение с кристаллической структурой Формы D (Фиг. 14 и Фиг. 15) кристаллизуется в пространственной группе $P 1$, асимметричная единица кристалла состоит из 4 молекул **I-491**, таким образом, в элементарной ячейке присутствуют 4 формулы. Никаких дополнительных молекул, таких как органические или вода, не обнаружено. Асимметричная ячейка содержит: $4(C_{16}H_{20}F_3N_5O_4S)$. Исследование молекулярной структуры подтверждает, что все углы связи и длины находятся в пределах значений стандартного диапазона. Группа пиперидина в твердом состоянии является разупорядоченной.

[0207] Данные о кристаллической структуре, рентгеновские экспериментальные параметры и уточнения структуры Формы D приведены в Таблице 8. В Таблице 8.1 перечислены позиционные параметры для всех независимых неводородных атомов вместе с их эквивалентными параметрами изотропного смещения. Длины и углы связей указаны в Таблицах 8.2 и 8.3. В Таблице 8.4. приведены позиции водорода. В Таблице 8.5 перечислены все водородные связи.

[0208] Таблица 8

Код обозначения	Форма D
Химическая формула	$C_{16}H_{17,75}F_3N_5O_4S$

Молекулярная масса	433,16
Температура	113(2)
Длина волны	1,54178
Кристаллическая система; пространственная группа	Триклинная; P 1
Постоянные решетки	$a = 9,7779(2) \text{ \AA}$; $\alpha = 65,3922(8)^\circ$ $b = 13,8626(2) \text{ \AA}$; $\beta = 84,5393(9)^\circ$ $c = 16,1058(2) \text{ \AA}$; $\gamma = 72,4184(8)^\circ$
Объем	$1890,93(5) \text{ \AA}^3$
Z, Расчетное значение плотности	4, 1,522 мг/м ³
Коэффициент поглощения	2,114 1/мм
F(000)	895
Тета-диапазон для сбора данных	От 3,02° до 68,04°
Предельные значения индексов	-11 ≤ h ≤ 11; -16 ≤ k ≤ 16; -19 ≤ l ≤ 18
Рефлексы, наблюдаемые/независимые	27364 / 11440 [R(int) = 0,0446]
Полнота до тета макс.	96,5 %
Метод уточнения	По полной матрице наименьших квадратов по F ²
Данные/ограничения/параметры	11440 / 826 / 1045
Критерий соответствия F ²	1,071
Окончательные R индексы [I > 2σ(I)]	R1 = 0,0430; wR2 = 0,1139
Окончательные R индексы [все данные]	R1 = 0,0502; wR2 = 0,1179
Абсолютный структурный параметр	0,003(13)
Наибольший пик на конечной разностной карте и дырка	0.499 d -0,442 e/Å ³

[0209] Таблица 8.1: Атомные координаты ($\times 10^4$) и эквивалентные параметры изотропных смещений ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) для Формы D. $U(\text{eq})$ определяли как одну треть следа ортогонализированного тензора U^{ij} .

Label	x	Метка	z	U(eq)
C103	-3863(3)	7003(2)	-6063.7(1.9)	43.9(8)
C104	-3695(3)	6566.2(1.8)	-5150.7(1.7)	34.3(7)
C105	-2331(2)	5755.7(1.6)	-4972.6(1.5)	24.3(5)
C107	-2069(2)	5039.5(1.7)	-3320.0(1.6)	24.6(5)
C110	-120(3)	3295.6(1.8)	-2606.6(1.6)	29.1(6)
C111	965(3)	2802.9(1.8)	-1820.5(1.5)	26.4(6)
C112	238(2)	2466.1(1.7)	-899.0(1.5)	24.3(5)
C113	-902(3)	3504.8(1.9)	-891.5(1.6)	29.8(6)
C114	-1980(3)	3992(2)	-1683.9(1.7)	32.6(7)
C115	1340(2)	1900.5(1.7)	-103.2(1.6)	26.1(6)
C117	1963(3)	2651(2)	96.0(1.8)	36.8(7)
C121	1986(3)	407.0(1.7)	1727.9(1.6)	25.5(6)
C122	2139(2)	813.3(1.8)	2349.2(1.6)	27.0(6)
C125	3269(2)	-445.6(1.8)	1815.5(1.6)	25.0(6)
C126	3705(3)	-1193.4(1.8)	1321.9(1.8)	32.1(6)
C129	4057(3)	298(2)	3502.6(1.8)	40.8(7)
C203	929(3)	8419(2)	-943.0(1.8)	39.9(7)
C204	1073(3)	8058.5(1.9)	-34.3(1.8)	34.0(7)
C205	1945(3)	6939(2)	241.5(1.7)	32.6(6)
C207	1999(2)	6288.8(1.7)	1884.9(1.6)	25.8(6)
C210	4301(2)	5034.1(1.8)	2727.3(1.6)	26.0(6)
C211	4804(2)	3925.3(1.8)	3547.0(1.6)	25.6(6)
C212	4227(2)	4037.3(1.6)	4439.6(1.5)	20.9(5)
C213	2581(2)	4471.9(1.8)	4323.4(1.6)	26.0(6)
C214	2134(2)	5595.5(1.9)	3522.2(1.6)	27.2(6)
C215	4705(2)	2968.8(1.7)	5311.3(1.5)	22.7(5)
C217	4515(2)	1933.4(1.8)	5318.9(1.7)	26.8(6)
C221	6913(2)	1784.5(1.7)	6737.4(1.6)	25.3(5)
C222	6518(3)	1978.3(1.8)	7509.6(1.8)	31.7(6)
C225	7747(2)	661.4(1.8)	7069.8(1.7)	27.2(6)
C226	8429(2)	-56.4(1.8)	6567.2(1.7)	27.8(6)

C229	6965(3)	803(2)	9194.7(1.8)	40.5(7)
C303	5978(3)	2550(2)	11360.7(1.9)	47.5(9)
C304	5780(3)	2864(2)	10469.5(1.9)	41.8(7)
C305	4678(3)	3878.1(1.9)	10195.4(1.7)	30.9(6)
C307	4144(2)	4267.9(1.8)	8632.4(1.6)	26.9(6)
C310	3503(3)	4675.5(1.8)	7095.7(1.7)	30.6(6)
C311	2181(3)	5320.5(1.7)	6475.8(1.6)	28.9(6)
C312	2039(2)	6567.5(1.7)	6058.3(1.5)	22.7(5)
C313	1977(3)	6931.8(1.7)	6849.3(1.6)	25.7(6)
C314	3293(3)	6231.4(1.7)	7493.4(1.7)	27.5(6)
C315	772(2)	7221.0(1.6)	5366.7(1.5)	22.8(5)
C317	-700(2)	7479.6(1.9)	5742.5(1.7)	29.3(6)
C321	-182(2)	8986.7(1.7)	3650.6(1.6)	25.1(6)
C322	-269(2)	8539.7(1.8)	3037.9(1.6)	24.3(6)
C325	-1448(3)	9879.0(1.7)	3474.6(1.6)	26.4(6)
C326	-1966(3)	10668.8(1.8)	3929.1(1.6)	27.4(6)
C329	-2093(3)	8996.7(1.9)	1836.8(1.7)	28.8(6)
C403	11286(3)	1144.5(1.8)	16007.6(1.7)	28.9(6)
C404	10964(2)	1511.3(1.8)	15120.7(1.7)	25.6(6)
C405	10310(2)	2683.4(1.6)	14831.8(1.5)	21.5(5)
C407	9897(4)	3314(2)	13220(2)	63.7(1.0)
C410	8567(3)	5287.7(1.9)	12386.8(1.8)	36.8(7)
C411	7630(5)	5983(3)	11496(3)	38.2(4)
C412	8563(5)	6111(3)	10653(3)	38.2(4)
C413	9287(5)	4949(3)	10683(3)	38.2(4)
C414	10252(5)	4260(3)	11546(3)	38.2(4)
C415	7655(4)	6894(2)	9763(2)	54.6(9)
C417	8668(4)	6881(3)	9005(3)	70.4(1.0)
C421	5429(3)	7781(2)	8400.7(1.9)	34.6(6)
C422	5739(3)	7551.1(1.9)	7633.6(1.7)	31.2(6)
C425	4557(3)	8907(2)	8046.8(1.8)	33.3(6)
C426	3883(3)	9619(2)	8552(2)	43.9(8)
C429	5060(3)	8626(2)	5968.6(1.8)	36.2(7)
C511	8505(8)	6062(5)	11436(4)	38.2(4)
C512	7560(8)	5862(5)	10856(5)	38.2(4)

C513	8272(8)	4693(5)	10881(4)	38.2(4)
C514	8358(8)	3849(5)	11884(4)	38.2(4)
F116	2470.4(1.4)	1115.2(1.0)	-276.6(9)	32.3(4)
F127	4879.7(1.8)	-1007.7(1.3)	825.7(1.1)	49.8(4)
F128	4122(2)	-2264.4(1.2)	1935.5(1.2)	60.3(6)
F216	3943.6(1.4)	3175.7(1.0)	6036.0(9)	30.1(3)
F226	7591.2(1.6)	-715.3(1.2)	6639.6(1.1)	44.2(4)
F227	9706.5(1.6)	-768.9(1.1)	6989.4(1.0)	38.8(4)
F316	757.2(1.3)	6620.3(9)	4856.6(9)	25.3(3)
F327	-3021(2)	11554.5(1.2)	3416.8(1.1)	54.5(5)
F328	-2627.5(1.9)	10160.6(1.2)	4719.7(1.1)	46.8(4)
F416	7327.8(1.9)	7937.5(1.2)	9790.9(1.2)	49.3(5)
F427	4512(2)	10442.9(1.5)	8317.3(1.6)	87.2(6)
F428	2514(2)	10151.0(1.4)	8268.0(1.5)	59.9(5)
N101	-1720(2)	5711.2(1.6)	-5721.7(1.4)	34.1(6)
N106	-1609(2)	5017.5(1.3)	-4146.2(1.2)	21.7(4)
N109	-1273(2)	4227.6(1.4)	-2561.8(1.3)	25.8(5)
N123	3422(2)	222.4(1.5)	2764.7(1.3)	27.8(5)
N124	4123(2)	-559.6(1.5)	2451.7(1.4)	28.4(5)
N201	2283(3)	6666.1(1.8)	-454.2(1.5)	44.0(7)
N206	2480(2)	6170.9(1.5)	1100.2(1.4)	30.9(5)
N209	2726(2)	5495.0(1.5)	2681.0(1.3)	24.7(5)
N223	7090(2)	1032.2(1.5)	8225.7(1.4)	30.2(5)
N224	7862(2)	215.9(1.5)	7970.4(1.4)	30.5(5)
N301	4235(3)	4141.8(1.7)	10886.6(1.5)	40.8(6)
N306	4047(2)	4588.3(1.5)	9343.9(1.3)	29.1(5)
N309	3442(2)	5049.6(1.4)	7828.0(1.3)	26.0(5)
N323	-1499(2)	9140.2(1.4)	2560.3(1.3)	25.6(5)
N324	-2249(2)	9977.0(1.4)	2802.3(1.3)	24.5(5)
N401	10272(2)	2974.8(1.4)	15513.0(1.3)	26.0(5)
N406	9775.6(1.9)	3488.9(1.4)	13992.9(1.3)	22.9(4)
N409	9317(3)	4180.6(1.9)	12424.3(1.7)	56.5(8)
N423	5084(2)	8454.4(1.5)	6927.2(1.4)	28.0(5)
N424	4350(2)	9295.8(1.6)	7159.6(1.5)	32.2(5)
O08A	10099(4)	2238(3)	13347(2)	38.2(4)

O08B	10987(4)	2533(3)	13185(2)	38.2(4)
O102	-2713(2)	6533.4(1.5)	-6436.5(1.3)	44.8(6)
O108	-3126.9(1.8)	5777.4(1.2)	-3265.1(1.1)	30.4(4)
O119	301.5(1.9)	189.5(1.4)	703.9(1.3)	37.5(5)
O120	-550.3(1.9)	1725.9(1.5)	1203.8(1.3)	41.3(5)
O202	1646(2)	7629.1(1.5)	-1236.7(1.3)	47.0(6)
O208	915.9(1.8)	7030.6(1.3)	1884.3(1.2)	33.0(5)
O219	6622.5(1.9)	3787.0(1.3)	5591.3(1.4)	42.6(5)
O220	7458.7(1.7)	2289.3(1.4)	5033.1(1.2)	32.9(5)
O302	5080(2)	3281.1(1.5)	11646.7(1.3)	50.0(6)
O308	4757.9(1.8)	3306.8(1.2)	8735.8(1.2)	31.8(4)
O319	2502.7(1.7)	8114.5(1.4)	4127.0(1.3)	36.8(5)
O320	947.0(1.9)	9255.9(1.3)	4894.3(1.3)	35.5(5)
O402	10907.0(1.9)	1981.9(1.2)	16278.6(1.1)	31.2(4)
O419	6239(4)	5740.3(1.7)	9509.1(1.8)	81.2(9)
O420	4919(3)	7159(2)	10104.6(1.6)	66.7(7)
S118	589.2(6)	1019.5(4)	917.6(4)	27.39(14)
S218	6563.1(6)	2759.6(4)	5611.5(4)	26.51(13)
S318	1145.2(5)	8473.1(4)	4491.0(4)	24.67(13)
S418	5931.9(9)	6818.3(6)	9511.3(5)	49.2(2)

[0210] Таблица 8.2: Длины связей (Å)

Bond	Length (Å)	Связь	Длина
C103 - C104	1.342(4)		
C104 - C105	1.423(3)		
C105 - N106	1.387(3)		
C107 - N109	1.368(3)		
C107 - O108	1.242(3)		
C110 - C111	1.514(3)		
C111 - C112	1.533(3)		
C112 - C113	1.536(3)		
C112 - C115	1.528(3)		
C113 - C114	1.518(4)		
C115 - C117	1.502(4)		
C115 - F116	1.397(3)		
C115 - S118	1.837(2)		
C121 - C122	1.375(4)		
C121 - C125	1.410(3)		
C122 - N123	1.333(3)		
C125 - C126	1.498(4)		
C126 - F127	1.363(3)		
C126 - F128	1.355(3)		
C203 - C204	1.341(4)		
C204 - C205	1.425(3)		
C205 - N206	1.376(3)		
C207 - N209	1.373(3)		
C207 - O208	1.233(3)		
C210 - C211	1.525(3)		
C211 - C212	1.545(3)		
C212 - C213	1.539(3)		
C212 - C215	1.536(3)		
C213 - C214	1.518(3)		
C215 - C217	1.497(3)		

C215 - F216	1.408(3)
C215 - S218	1.830(2)
C221 - C222	1.376(4)
C221 - C225	1.413(3)
C222 - N223	1.335(3)
C225 - C226	1.502(4)
C226 - F227	1.362(3)
C303 - C304	1.330(4)
C304 - C305	1.411(3)
C305 - N306	1.378(3)
C307 - N309	1.369(3)
C307 - O308	1.231(3)
C310 - C311	1.507(3)
C311 - C312	1.538(3)
C312 - C313	1.544(4)
C312 - C315	1.530(3)
C313 - C314	1.528(3)
C315 - C317	1.506(3)
C315 - F316	1.396(3)
C315 - S318	1.839(2)
C321 - C322	1.386(4)
C321 - C325	1.411(3)
C322 - N323	1.330(3)
C325 - C326	1.501(4)
C326 - F327	1.344(3)
C326 - F328	1.381(3)
C403 - C404	1.335(4)
C404 - C405	1.437(3)
C405 - N406	1.368(3)
C407 - N409	1.360(4)
C410 - C411	1.546(5)
C410 - C511	1.453(7)
C411 - C412	1.539(6)
C412 - C413	1.533(6)
C412 - C415	1.544(5)

C413 - C414	1.527(6)
C415 - C417	1.501(5)
C415 - C512	1.762(7)
C415 - F416	1.402(4)
C415 - S418	1.814(4)
C421 - C422	1.385(4)
C421 - C425	1.427(3)
C422 - N423	1.319(3)
C425 - C426	1.498(4)
C426 - F427	1.358(4)
C426 - F428	1.336(3)
C511 - C512	1.530(10)
C512 - C513	1.543(9)
C513 - C514	1.542(8)
F226 - C226	1.365(3)
N101 - C105	1.311(3)
N101 - O102	1.421(3)
N106 - C107	1.373(3)
N109 - C110	1.458(3)
N109 - C114	1.466(3)
N123 - C129	1.446(4)
N123 - N124	1.356(3)
N124 - C125	1.312(3)
N201 - C205	1.309(4)
N201 - O202	1.416(3)
N206 - C207	1.363(3)
N209 - C210	1.474(3)
N209 - C214	1.466(3)
N223 - C229	1.458(3)
N223 - N224	1.354(3)
N224 - C225	1.320(3)
N301 - C305	1.308(4)
N301 - O302	1.409(3)
N306 - C307	1.377(3)
N309 - C310	1.463(3)

N309 - C314	1.460(3)
N323 - C329	1.458(3)
N323 - N324	1.358(3)
N324 - C325	1.334(3)
N401 - C405	1.312(3)
N401 - O402	1.420(2)
N406 - C407	1.353(4)
N409 - C410	1.466(3)
N409 - C414	1.592(5)
N409 - C514	1.612(8)
N423 - C429	1.463(3)
N423 - N424	1.350(3)
N424 - C425	1.312(4)
O08A - C407	1.373(5)
O08B - C407	1.285(5)
O102 - C103	1.343(3)
O202 - C203	1.348(4)
O302 - C303	1.336(3)
O402 - C403	1.344(3)
S118 - C121	1.734(2)
S118 - O119	1.437(2)
S118 - O120	1.4254(19)
S218 - C221	1.741(2)
S218 - O219	1.430(2)
S218 - O220	1.437(2)
S318 - C321	1.731(2)
S318 - O319	1.4313(18)
S318 - O320	1.440(2)
S418 - C421	1.733(3)
S418 - O419	1.434(2)
S418 - O420	1.425(3)

[0211] Таблица 8.3: Углы связей (°)

Atoms	Angle (°)	Атомы	Угол (°)
C103 - C104 - C105	103.7(2)		
C103 - O102 - N101	108.49(19)		
C104 - C103 - O102	110.8(2)		
C105 - N101 - O102	104.47(18)		
C107 - N106 - C105	123.48(18)		
C107 - N109 - C110	122.1(2)		
C107 - N109 - C114	116.98(18)		
C110 - C111 - C112	111.1(2)		
C110 - N109 - C114	114.74(17)		
C111 - C112 - C113	107.70(17)		
C112 - C115 - S118	109.59(17)		
C114 - C113 - C112	110.5(2)		
C115 - C112 - C111	111.27(19)		
C115 - C112 - C113	113.9(2)		
C117 - C115 - C112	115.95(18)		
C117 - C115 - S118	111.79(18)		
C121 - C125 - C126	129.5(2)		
C121 - S118 - C115	103.48(11)		
C122 - C121 - C125	105.4(2)		
C122 - C121 - S118	123.85(16)		
C122 - N123 - C129	127.7(2)		
C122 - N123 - N124	112.2(2)		
C125 - C121 - S118	130.1(2)		
C125 - N124 - N123	105.70(18)		
C203 - C204 - C205	103.2(2)		
C203 - O202 - N201	107.0(2)		
C204 - C203 - O202	112.0(2)		
C205 - N201 - O202	105.91(19)		
C207 - N206 - C205	123.67(19)		
C207 - N209 - C210	121.65(19)		
C207 - N209 - C214	115.56(18)		
C210 - C211 - C212	110.58(18)		

C212 - C215 - S218	108.68(16)
C213 - C212 - C211	106.95(19)
C214 - C213 - C212	110.21(19)
C214 - N209 - C210	113.60(19)
C215 - C212 - C211	114.70(17)
C215 - C212 - C213	111.29(18)
C217 - C215 - C212	117.6(2)
C217 - C215 - S218	111.06(14)
C221 - C225 - C226	130.4(2)
C221 - S218 - C215	107.49(11)
C222 - C221 - C225	104.6(2)
C222 - C221 - S218	126.43(16)
C222 - N223 - C229	128.4(2)
C222 - N223 - N224	112.2(2)
C225 - C221 - S218	128.8(2)
C225 - N224 - N223	105.24(17)
C303 - C304 - C305	104.4(3)
C303 - C302 - N301	107.9(2)
C304 - C303 - C302	110.9(2)
C305 - N301 - C302	105.31(18)
C305 - N306 - C307	122.68(19)
C307 - N309 - C310	115.73(18)
C307 - N309 - C314	123.8(2)
C310 - C311 - C312	110.5(2)
C311 - C312 - C313	108.02(18)
C311 - C312 - C315	110.9(2)
C312 - C315 - S318	109.32(16)
C314 - C313 - C312	110.34(18)
C314 - N309 - C310	113.31(18)
C315 - C312 - C313	114.75(18)
C317 - C315 - C312	117.1(2)
C317 - C315 - S318	111.84(14)
C321 - C325 - C326	129.6(2)
C321 - S318 - C315	104.54(11)
C322 - C321 - C325	104.8(2)

C322 - C321 - S318	126.23(16)
C322 - N323 - C329	127.9(2)
C322 - N323 - N324	113.3(2)
C325 - C321 - S318	128.9(2)
C325 - N324 - N323	104.37(17)
C403 - C404 - C405	104.3(2)
C403 - O402 - N401	108.00(18)
C404 - C403 - O402	111.05(19)
C405 - N401 - O402	105.70(17)
C407 - N406 - C405	123.9(2)
C407 - N409 - C410	121.8(3)
C407 - N409 - C414	115.7(3)
C407 - N409 - C514	111.5(3)
C410 - C511 - C512	110.9(6)
C410 - N409 - C414	110.9(2)
C410 - N409 - C514	109.2(3)
C411 - C412 - C415	111.0(3)
C412 - C411 - C410	110.7(3)
C412 - C415 - C512	38.7(3)
C412 - C415 - S418	124.4(3)
C413 - C412 - C411	107.6(3)
C413 - C412 - C415	112.3(4)
C413 - C414 - N409	109.7(3)
C414 - C413 - C412	108.9(4)
C414 - N409 - C514	79.9(3)
C417 - C415 - C412	105.2(3)
C417 - C415 - C512	131.5(3)
C417 - C415 - S418	111.1(2)
C421 - C425 - C426	128.7(2)
C421 - S418 - C415	106.81(14)
C422 - C421 - C425	103.8(2)
C422 - C421 - S418	124.58(18)
C422 - N423 - C429	128.2(2)
C422 - N423 - N424	113.0(2)
C425 - C421 - S418	131.5(2)

C425 - N424 - N423	105.35(18)
C511 - C410 - C411	34.2(3)
C511 - C410 - N409	106.9(3)
C511 - C512 - C415	101.7(5)
C511 - C512 - C513	107.9(6)
C512 - C415 - S418	86.2(3)
C512 - C513 - C514	107.9(6)
C513 - C512 - C415	111.0(5)
C513 - C514 - N409	105.5(5)
F116 - C115 - C112	108.8(2)
F116 - C115 - C117	108.1(2)
F116 - C115 - S118	101.65(13)
F127 - C126 - C125	109.2(2)
F128 - C126 - C125	109.7(2)
F128 - C126 - F127	106.02(19)
F216 - C215 - C212	107.20(16)
F216 - C215 - C217	108.51(18)
F216 - C215 - S218	102.66(16)
F226 - C226 - C225	108.8(2)
F227 - C226 - C225	109.7(2)
F227 - C226 - F226	105.21(17)
F316 - C315 - C312	108.03(16)
F316 - C315 - C317	107.6(2)
F316 - C315 - S318	101.74(14)
F327 - C326 - C325	110.3(2)
F327 - C326 - F328	104.01(19)
F328 - C326 - C325	108.02(19)
F416 - C415 - C412	103.2(3)
F416 - C415 - C417	108.2(3)
F416 - C415 - C512	111.0(3)
F416 - C415 - S418	103.59(19)
F427 - C426 - C425	109.3(2)
F428 - C426 - C425	109.8(3)
F428 - C426 - F427	104.2(2)
N101 - C105 - C104	112.5(2)

N101 - C105 - N106	117.68(19)
N106 - C105 - C104	129.8(2)
N109 - C107 - N106	116.53(18)
N109 - C110 - C111	111.5(2)
N109 - C114 - C113	111.6(2)
N123 - C122 - C121	106.4(2)
N124 - C125 - C121	110.3(2)
N124 - C125 - C126	120.18(19)
N124 - N123 - C129	119.95(19)
N201 - C205 - C204	111.9(2)
N201 - C205 - N206	119.0(2)
N206 - C205 - C204	129.1(3)
N206 - C207 - N209	116.46(19)
N209 - C210 - C211	111.57(19)
N209 - C214 - C213	109.70(19)
N223 - C222 - C221	107.0(2)
N224 - C225 - C221	110.9(2)
N224 - C225 - C226	118.70(19)
N224 - N223 - C229	119.39(18)
N301 - C305 - C304	111.4(2)
N301 - C305 - N306	118.4(2)
N306 - C305 - C304	130.2(3)
N309 - C307 - N306	116.68(19)
N309 - C310 - C311	110.49(19)
N309 - C314 - C313	111.4(2)
N323 - C322 - C321	106.5(2)
N324 - C325 - C321	111.0(2)
N324 - C325 - C326	119.38(19)
N324 - N323 - C329	118.82(17)
N401 - C405 - C404	110.90(19)
N401 - C405 - N406	118.46(19)
N406 - C405 - C404	130.6(2)
N406 - C407 - N409	118.6(3)
N406 - C407 - O08A	115.3(3)
N409 - C407 - O08A	121.5(3)

N409 - C410 - C411	109.7(3)
N423 - C422 - C421	107.1(2)
N424 - C425 - C421	110.8(2)
N424 - C425 - C426	120.5(2)
N424 - N423 - C429	118.85(18)
O08B - C407 - N406	116.7(3)
O08B - C407 - N409	118.7(3)
O08B - C407 - O08A	45.7(3)
O108 - C107 - N106	121.79(19)
O108 - C107 - N109	121.6(2)
O119 - S118 - C115	107.01(11)
O119 - S118 - C121	109.76(11)
O120 - S118 - C115	107.86(10)
O120 - S118 - C121	108.18(12)
O120 - S118 - O119	119.38(12)
O208 - C207 - N206	121.6(2)
O208 - C207 - N209	121.8(2)
O219 - S218 - C215	106.45(10)
O219 - S218 - C221	107.25(12)
O219 - S218 - O220	120.20(12)
O220 - S218 - C215	106.69(11)
O220 - S218 - C221	108.18(10)
O308 - C307 - N306	121.3(2)
O308 - C307 - N309	121.9(2)
O319 - S318 - C315	106.77(10)
O319 - S318 - C321	108.72(12)
O319 - S318 - O320	119.66(12)
O320 - S318 - C315	107.48(11)
O320 - S318 - C321	108.63(11)
O419 - S418 - C415	104.37(17)
O419 - S418 - C421	107.13(15)
O420 - S418 - C415	107.69(17)
O420 - S418 - C421	107.89(13)
O420 - S418 - O419	122.07(17)

[0212] Таблица 8.4: Водородные координаты ($\times 10^4$) и параметры изотропных смещений ($\text{\AA} \times 10^2$)

Label	x	y	Метка	U(eq)
H10B	-4684.0	7569.0	-6401.0	53.0
H10C	-4337.0	6754.0	-4724.0	41.0
H10D	-815.0	4508.0	-4152.0	26.0
H11A	369.0	3549.0	-3192.0	35.0
H11B	-533.0	2718.0	-2590.0	35.0
H11C	1460.0	3353.0	-1877.0	32.0
H11D	1696.0	2144.0	-1848.0	32.0
H11E	-267.0	1921.0	-862.0	29.0
H11F	-1407.0	3309.0	-308.0	36.0
H11G	-431.0	4064.0	-937.0	36.0
H11H	-2527.0	3464.0	-1598.0	39.0
H11I	-2667.0	4686.0	-1690.0	39.0
H11J	1227.0	3097.0	355.0	55.0
H11K	2291.0	3143.0	-471.0	55.0
H11L	2776.0	2204.0	535.0	55.0
H12A	3476.0	957.0	3593.0	61.0
H12B	1464.0	1399.0	2460.0	32.0
H12C	5033.0	353.0	3350.0	61.0
H12D	2897.0	-1066.0	916.0	38.0
H12E	4092.0	-365.0	4065.0	61.0
H20B	386.0	9144.0	-1333.0	48.0
H20C	688.0	8454.0	336.0	41.0
H20D	3171.0	5570.0	1145.0	37.0
H21A	4748.0	5565.0	2771.0	31.0
H21B	4620.0	4932.0	2159.0	31.0
H21C	5867.0	3668.0	3586.0	31.0
H21D	4460.0	3366.0	3467.0	31.0
H21E	4577.0	4614.0	4499.0	25.0
H21F	2210.0	3941.0	4217.0	31.0
H21G	2164.0	4538.0	4889.0	31.0
H21H	1073.0	5876.0	3459.0	33.0

H21I	2490.0	6131.0	3632.0	33.0
H21J	5128.0	1730.0	4865.0	40.0
H21K	3509.0	2062.0	5170.0	40.0
H21L	4782.0	1331.0	5927.0	40.0
H22A	6341.0	1463.0	9267.0	61.0
H22B	5946.0	2657.0	7530.0	38.0
H22C	7919.0	606.0	9467.0	61.0
H22D	8559.0	405.0	5912.0	33.0
H22E	6552.0	184.0	9502.0	61.0
H30B	6667.0	1893.0	11743.0	57.0
H30C	6270.0	2491.0	10101.0	50.0
H30D	3562.0	5274.0	9251.0	35.0
H31A	3575.0	3876.0	7364.0	37.0
H31B	4368.0	4778.0	6737.0	37.0
H31C	1320.0	5187.0	6828.0	35.0
H31D	2242.0	5063.0	5981.0	35.0
H31E	2933.0	6673.0	5722.0	27.0
H31F	1943.0	7724.0	6599.0	31.0
H31G	1095.0	6846.0	7192.0	31.0
H31H	4165.0	6386.0	7167.0	33.0
H31I	3205.0	6440.0	8018.0	33.0
H31J	-770.0	7999.0	6022.0	44.0
H31K	-861.0	6794.0	6204.0	44.0
H31L	-1427.0	7814.0	5246.0	44.0
H32A	-1452.0	8350.0	1752.0	43.0
H32B	416.0	7925.0	2972.0	29.0
H32C	-2186.0	9660.0	1266.0	43.0
H32D	-1160.0	10895.0	4060.0	33.0
H32E	-3040.0	8883.0	2006.0	43.0
H40B	11725.0	391.0	16396.0	35.0
H40C	11129.0	1092.0	14762.0	31.0
H40D	9326.0	4161.0	13954.0	28.0
H41A	8627.0	6302.0	8818.0	106.0
H41B	9648.0	6730.0	9217.0	106.0
H41C	8391.0	7603.0	8483.0	106.0

H42B	6316.0	6871.0	7619.0	37.0
H42C	5722.0	7979.0	5895.0	54.0
H42D	3962.0	9169.0	9228.0	53.0
H42E	5357.0	9288.0	5589.0	54.0
H42F	4086.0	8725.0	5779.0	54.0

[0213] Таблица 8.5: Водородные связи с длинами связей (Å) и углами (градусы °)

D ---- H A	D Длина D-H)	D Длина H...A)	D Длина D...A)	Угол D-H...A)
N106 - H10D ... N401	0.8800	2.3300	3.108(3)	148.00
N206 - H20D ... N301	0.8800	2.1300	2.959(3)	157.00
N306 - H30D ... N201	0.8800	2.1700	3.008(3)	159.00
C103 - H10B ... N124	0.9500	2.4700	3.341(4)	153.00
C104 - H10C ... O108	0.9500	2.3800	2.814(3)	107.00
C110 - H11A ... O402	0.9900	2.5500	2.971(3)	106.00
C110 - H11A ... N106	0.9900	2.4100	2.761(3)	100.00
C110 - H11A ... N401	0.9900	2.5400	3.212(3)	125.00
C110 - H11B ... O402	0.9900	2.5600	2.971(3)	105.00
C111 - H11D ... F116	0.9900	2.3900	2.756(3)	101.00
C113 - H11F ... O120	0.9900	2.5000	3.220(3)	129.00
C114 - H11I ... O108	0.9900	2.3500	2.736(3)	102.00
C122 - H12B ... O08A	0.9500	2.2900	3.180(5)	155.00
C122 - H12B ... O08B	0.9500	2.2400	3.086(5)	147.00
C126 - H12D ... O119	1.0000	2.5700	3.306(4)	131.00
C203 - H20B ... N224	0.9500	2.5500	3.334(4)	141.00
C204 - H20C ... O208	0.9500	2.4300	2.824(3)	105.00

C210 - H21B ... N206	0.9900	2.5100	2.877(3)	101.00
C211 - H21C ... O220	0.9900	2.5900	3.273(3)	126.00
C212 - H21E ... O219	1.0000	2.4500	2.974(3)	112.00
C213 - H21G ... F216	0.9900	2.3900	2.782(3)	103.00
C229 - H22A ... O308	0.9800	2.3900	3.300(3)	155.00
C222 - H22B ... O308	0.9500	2.5200	3.274(3)	137.00
C226 - H22D ... F328	1.0000	2.5200	3.109(3)	117.00
C226 - H22D ... O220	1.0000	2.3400	3.077(3)	129.00
C303 - H30B ... N324	0.9500	2.4400	3.354(3)	161.00
C304 - H30C ... O308	0.9500	2.4200	2.812(3)	105.00
C310 - H31A ... O308	0.9900	2.3100	2.668(3)	100.00
C311 - H31D ... F316	0.9900	2.3200	2.692(3)	101.00
C312 - H31E ... O319	1.0000	2.4900	3.040(3)	114.00
C314 - H31I ... O202	0.9900	2.5000	3.364(3)	145.00
C314 - H31I ... N306	0.9900	2.5100	2.892(3)	102.00
C317 - H31J ... F226	0.9800	2.4900	3.342(3)	146.00
C329 - H32A ... O208	0.9800	2.4400	3.334(3)	151.00
C322 - H32B ... O208	0.9500	2.4700	3.246(3)	138.00
C326 - H32D ... O08A	1.0000	2.3700	3.207(5)	140.00
C326 - H32D ... O320	1.0000	2.5200	3.050(3)	113.00
C404 - H40C ... O08A	0.9500	2.2800	2.728(4)	108.00
C404 - H40C ... O08B	0.9500	2.4800	2.838(4)	102.00
C404 - H40C ... O320	0.9500	2.5200	3.300(3)	139.00
C422 - H42B ... O108	0.9500	2.4000	3.222(3)	144.00
C426 - H42D ... O420	1.0000	2.4600	3.194(4)	130.00

[0214] Изображение кристаллических структур представлено на Фиг. 14 и 15; рисунки были созданы с помощью программы PLATON (Spek, A. L. *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7-13) для обеих структур.

[0215] Молекула **I-491** содержит атом серы, что позволяет определить абсолютную конфигурацию, применяя набор данных с высоким разрешением (выполнен при низкой температуре). Параметр Флэка (х) рассчитывали на основе метода аномального рассеяния. Он дает абсолютную структуру, обеспечивая достаточное квадратичное отклонение оценки. Согласно теории, ожидаемые значения параметра Флэка (х) равны 0 для правильной (в пределах 3 esd.s) и +1 для инвертированной абсолютной структуры (Flack, H. D., Bernadinelli, G. *Acta. Cryst.* **1999** A55, 908-915). Результаты представляют собой следующее: с учетом конфигурации C115: R; C215: R; C315: R; C415: R; параметр Флэка

составляет 0,003(13), что однозначно подтверждает эту абсолютную конфигурацию для Формы D **I-491**.

[0216] Смоделированная дифрактограмма была получена из экспериментально определенной кристаллической структуры Формы D (Фиг. 16) при низкой температуре. Экспериментальную порошковую дифрактограмму можно сравнить с одной этих теоретических дифрактограмм, чтобы продемонстрировать природу кристаллической структуры. Незначительные различия (если они есть) могут быть объяснены преимущественной ориентацией порошка.

[0217] Полиморфная кристаллическая структура Формы D соединения **I-491** была определена с помощью рентгеновской дифракции на монокристалле, что позволило создать исходные порошковые дифрактограммы.

Пример 9. Анализ активации миозина

[0218] Низкомолекулярные агенты оценивали на их способность активировать ферментативную активность бычьего сердечного миозина с применением биохимического анализа, который связывает высвобождение ADP (аденозиндифосфат) из сердечного миозина с ферментативной системой связывания, состоящей из пируваткиназы и лактатдегидрогеназы (PK/LDH), и отслеживанием снижения поглощения NADH (при 340 нм) в зависимости от времени. PK превращает ADP в ATP (аденозинтрифосфат) путем превращения PEP (фосфоенолпируват) в пируват. Затем пируват превращается в лактат под действием LDH путем преобразования NADH (никотинамидадениндинуклеотид) в NAD (окисленный никотинамидадениндинуклеотид). Источником сердечного миозина было бычье сердце в форме очищенных миофибрилл. Перед тестированием низкомолекулярных агентов бычьи миофибриллы оценивали на их чувствительность к кальцию и выбирали концентрацию кальция, которая достигает либо 50% (pCa_{50} или $pCa \sim 6$), либо $< 5\%$ ($pCa = 10$) активации системы миофибрилл как конечное условие для оценки активационной активности низкомолекулярных агентов. Всю ферментативную активность измеряли в забуференном растворе, содержащем 12 mM PIPES (пиперазин-N,N'-бис(2-этансульфоновая кислота), 2 mM хлорида магния при pH 6,8 (буфер PM12). Конечные условия анализа представляли собой: 1 мг/мл бычьи сердечные миофибриллы, 0,4 mM PK/LDH, 50 мкМ ATP, 0,1 мг/мл BSA (бычий сывороточный альбумин), 10 ppm (частей на миллион) пеногасителя, 2 mM BME, 0,5 mM NADH, 1,5 mM PEP при целевой концентрации свободного кальция, необходимой для достижения либо 50%, либо $< 5\%$ активации миофибрилл.

[0219] Серии разведений соединения готовили в DMSO таким образом, чтобы конечная целевая концентрация соединения достигалась в объеме 100 мкл с фиксированной концентрацией DMSO 3,3% (об./об.). Как правило, 1 мкл серий разведений добавляли в 384-луночный планшет для достижения 10-точечного дозозависимого ответа. После добавления 14 мкл раствора, содержащего бычьи сердечные миофибриллы, PK/LDH и раствор кальция (достигший целевой активации), начинали ферментативную реакцию с добавлением 15 мкл раствора, содержащего ATP, PEP и NADH. Ход реакции отслеживали в планшет-ридере PerkinElmer Envision при температуре окружающей среды с применением планшетов с прозрачным дном. Планшетный ридер настраивали на считывание оптической плотности при 340 нм в кинетическом режиме в течение 15 минут. Данные регистрировали как наклон зависимости поглощения от времени. Наклоны зависимости поглощения от времени нормировали к наклонам на планшете, содержащем DMSO. Эта нормализованная скорость затем была построена как функция концентрации малых молекул, и данные были внесены с помощью четырехпараметрической подгонки с применением EXCEL XLfit. Концентрация, при которой общий ответ увеличивается на двадцать или пятьдесят процентов, указывается как AC₂₀ или AC₅₀. Любой агент, который не смог достичь соответствующего процента активации при самой высокой тестируемой концентрации, указывается как AC₂₀ или AC₅₀, выше, чем самая высокая протестированная концентрация (то есть, AC₅₀ > 50 мкМ).

[0220] Таблица 9. Активация миозина выбранных соединений^a

Соединение I-491	Активация миозина
Форма А	+++

^a +++ представляет значение активации миозина AC₂₀ < 2 мкМ; ++ представляет значение активации миозина AC₂₀ от 2 мкМ до 5 мкМ; + представляет значение активации миозина AC₂₀ > 5 мкМ.

Пример 10. Анализ сократимости кардиомиоцитов

[0221] Сократительную способность миоцитов желудочков взрослых крыс определяли путем детектирования фронта с помощью системы сократимости IonOptix. Аликвоты миоцитов в буфере Тироде (Tyrode) (137 мМ NaCl, 3,7 мМ KCl, 0,5 мМ MgCl₂, 1,5 мМ CaCl₂, 4 мМ HEPES, 11 мМ глюкозы) помещали в перфузионную камеру (серия 20 RC-27NE; Warner Instruments), оставляли прикрепляться к покровному стеклу, и затем перфузировали буфером Тироде при 37°C. Миоциты стимулировали при частоте 1 Гц и 10 В. Для

экспериментов по определению сократительной способности применялись только миоциты с четкой исчерченностью, в состоянии покоя до стимуляции, с длиной клетки 120-180 микрон, базальной фракцией укорочения, равной 3-8% длины клетки, и скоростью сокращения более 100 микрон в секунду. Для определения ответа на соединения миоциты сначала перфузировали в течение 60 секунд буфером Тироде, затем в течение 5 минут соединением и промывали в течение 140 секунд буфером Тироде. Данные непрерывно записывали с помощью программного обеспечения IonOptix. Данные о сократимости анализировали с применением программного обеспечения Ionwizard (IonOptix). Для каждой клетки усредняли 10-20 импульсов сократимости и сравнивали в исходных условиях (без соединения) и в условиях, обработанных соединением. Активность соединения измеряли по воздействиям на фракцию укорочения (FS), где фракция укорочения представляет собой отношение пиковой длины клетки при сокращении к базальной длине клетки, приведенное к 100% для необработанной клетки.

[0222] Таблица 10. Активация сокращения кардиомиоцитов выбранными соединениями^a

Соединение I-491	Активация при 10 мкМ	Активация при 3,0 мкМ	Активация при 1,0 мкМ
Форма А		++	+

^a + представляет собой значения активации фракции укорочения <20% по сравнению с базальным уровнем; ++ представляет собой значения активации фракции укорочения от 20% до 50% по сравнению с базальным уровнем; +++ представляет собой значения активации фракции укорочения более, чем 50% по сравнению с базальным уровнем.

[0223] Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение было описано довольно подробно посредством иллюстрации и примера для ясности понимания, специалисту в данной области техники будет понятно, что определенные изменения и модификации могут быть реализованы на практике в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, каждая ссылка, представленная в данном документе, полностью включена посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая ссылка была включена посредством ссылки по отдельности. Если существует конфликт между настоящей заявкой и ссылкой, представленной в настоящем документе, настоящая заявка имеет преимущественную силу.

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЪЕМ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0224] Формула изобретения или описания, которые включают «или» между одним или более членами группы, считаются удовлетворяющими требованиям, если один, более чем один или все члены группы присутствуют в, применяются в или иным образом имеют отношение к данному продукту или способу, если не указано иное или иным образом очевидно из контекста. Изобретение включает варианты осуществления, в которых строго один член группы присутствует в, применяется в или иным образом имеет отношение к данному продукту или способу. Изобретение включает варианты осуществления, в которых более чем один или все члены группы присутствуют в, применяются в или иным образом относятся к данному продукту или способу.

[0225] Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или более ограничений, элементов, пунктов и описательных выражений из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другую формулу изобретения. Например, любой пункт формулы изобретения, который зависит от другого пункта формулы изобретения, может быть изменен для включения одного или более ограничений, обнаруженных в любом другом пункте формулы изобретения, который зависит от того же основного пункта. Там, где элементы представлены в виде перечней, например, в формате группы Маркуша, каждая подгруппа элементов также раскрывается, и любой элемент (элементы) может быть удален из группы. Следует понимать, что, в общем, когда изобретение или аспекты изобретения упоминается/упоминаются как включающие определенные элементы и/или отличительные признаки, определенные варианты осуществления изобретения или аспекты изобретения состоят или состоят по существу из таких элементов и/или отличительных признаков. В целях простоты эти варианты осуществления не были конкретно изложены в данном документе в тех же выражениях. Также отмечается, что термины «включающий» и «содержащий» предназначены для того, чтобы быть открытыми и допускают включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иное не очевидно из контекста и для понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения, до десятых долей нижней границы диапазона, если из контекста явно не следует иное.

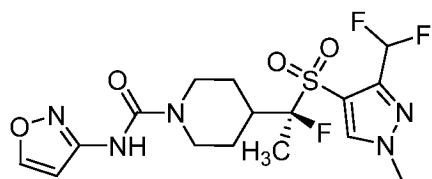
[0226] Эта заявка относится к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, все из которых включены в настоящее описание посредством ссылки. В случае противоречия между любой из

включенных ссылок и настоящим описанием изобретения, описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, относящийся к известному уровню техники, может быть явно исключен из любого одного или более пунктов формулы изобретения. Поскольку считается, что такие варианты осуществления известны специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если это исключение прямо не указано в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любого пункта формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связано ли это с известным уровнем техники.

[0227] Специалисты в данной области примут во внимание или смогут установить, применяя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления, описанных в данном документе, не предназначен для ограничения вышеприведенным описанием, а, скорее, изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в это описание могут быть внесены различные изменения и модификации без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

ПОЛОЖЕНИЯ

1. Композиция, содержащая полиморф формулы (**I-491**):



где полиморф представляет собой **Форму А**.

2. Композиция по п. 1, где полиморф имеет хиральную чистоту, по меньшей мере, 99,9%.

3. Композиция по любому из п.п. 1-2, где полиморф характеризуется, по меньшей мере, одним из:

а. рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей два или более пика, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ и выбранных из значений 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17,72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 и 28,04 градусов; или

- б. термограммой DSC, показывающей эндотерму при около 181-200°C.
4. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 и 26,58 градусов.
5. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 10,98, 16,08, 23,78 и 26,58 градусов.
6. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 15,78, 16,08 и 23,78 градусов.
7. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 15,78, 16,08 и 26,58 градусов.
8. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 17,72, 23,78 и 26,58 градусов.
9. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой же, как показано на Фиг. 1А.
10. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой же, как показано на Фиг. 1В.
11. Композиция по любому из п.п. 1-10, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики,

выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80 градусов.

12. Композиция по любому из п.п. 1-10, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при от 24,40 до 24,80 градусов.

13. Композиция по любому из п.п. 1-10, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов.

14. Композиция по любому из п.п. 1-10, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при от 11,40 до 12,60 градусов.

15. Композиция по любому из п.п. 1-14, где полиморф характеризуется началом плавления около 181°C .

16. Композиция по любому из п.п. 1-15, где полиморф характеризуется температурой плавления $191^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

17. Композиция по любому из п.п. 1-16, где полиморф характеризуется термограммой DSC, по существу такой же, как показано на Фиг. 2.

18. Композиция по любому из п.п. 1-17, где полиморф имеет триклинную кристаллическую систему и пространственную группу P1.

19. Композиция по любому из п.п. 1-18, где полиморф имеет постоянные решетки $a=6,403 \text{ \AA}$, $b=11,343 \text{ \AA}$, $c=13,507 \text{ \AA}$, $\alpha=81,91^\circ$, $\beta=85,73^\circ$ и $\gamma=85,18^\circ$.

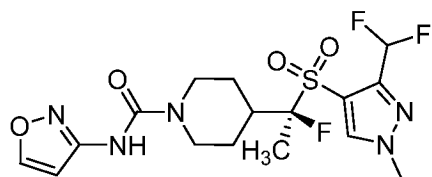
20. Композиция по любому из п.п. 1-19, где композиция практически не содержит других форм соединения **I-491**.

21. Композиция по любому из п.п. 1-20, где композиция практически не содержит **Форму D** соединения **I-491**.
22. Композиция по любому из п.п. 1-21, где композиция практически не содержит аморфный **I-491**.
23. Композиция, содержащая **Форму A** соединения **I-491**, где композиция превышает или равна 99,5% по массе **Форму A** соединения **I-491**.
24. Композиция, содержащая **Форму A** соединения **I-491**, где молярное отношение количества **Формы A** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 80:20.
25. Композиция по п. 24, где молярное отношение количества **Формы A** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 90:10.
26. Композиция по любому из п.п. 24-25, где молярное отношение количества **Формы A** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 95:5.
27. Композиция по любому из п.п. 24-26, где молярное отношение количества **Формы A** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99:1.
28. Композиция по любому из п.п. 24-27, где молярное отношение количества **Формы A** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99,5:0,5.
29. Композиция, содержащая **Форму A** соединения **I-491** и **Форму D** соединения **I-491**, где молярное отношение количества **Формы A** соединения **I-491** к **Форме D** соединения **I-491** равно или более, чем 80:20.
30. Композиция по п. 29, где молярное отношение количества **Формы A** соединения **I-491** к **Форме D** соединения **I-491** равно или более, чем 90:10.
31. Композиция по любому из п.п. 29-30, где молярное отношение количества **Формы A** соединения **I-491** к **Форме D** соединения **I-491** равно или более, чем 95:5.

32. Композиция по любому из п.п. 29-31, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к **Форме D** соединения **I-491** равно или более, чем 99:1.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество композиции по любому из п.п. 1-32 и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Полиморф формулы (**I-491**):



где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

35. Полиморф по п. 34, где полиморф имеет хиральную чистоту, по меньшей мере, 99,9%.

36. Полиморф по любому из п.п. 34-35, характеризующийся, по меньшей мере, одним из:

- а. рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей два или более пика, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ и выбранных из значений 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 и 28,74 градусов; или
- б. термограммой DSC, показывающей эндотерму при около 170-185°C.

37. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 15,42, 16,28, 19,02, 20,70 и 26,88 градусов.

38. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 15,42, 20,70 и 26,88 градусов.

39. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,88, 10,20, 20,70 и 26,88 градусов.

40. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,32, 7,88, 10,20 и 18,48 градусов.
41. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,32, 16,28 и 26,88 градусов.
42. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,88, 15,42, 17,70 и 21,56 градусов.
43. Полиморф по любому из п.п. 34-42, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой же, как показано на Фиг. 6А.
44. Полиморф по любому из п.п. 34-42, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой же, как показано на Фиг. 6В.
45. Полиморф по любому из п.п. 34-44, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов.
46. Полиморф по любому из п.п. 34-44, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при значениях от 0 до 6,80 градусов.
47. Полиморф по любому из п.п. 34-44, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при значениях от 8,15 до 9,00 градусов.
48. Полиморф по любому из п.п. 34-47, характеризующийся началом плавления около 170°C .

49. Полиморф по любому из п.п. 34-48, характеризующийся температурой плавления $178^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
50. Полиморф по любому из п.п. 34-49, характеризующийся второй эндотермой около $185\text{-}200^{\circ}\text{C}$.
51. Полиморф по любому из п.п. 34-50, характеризующийся второй температурой плавления при $192,7^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
52. Полиморф по любому из п.п. 34-51, характеризующийся термограммой DSC, практически такой же, как показано на Фиг. 4.
53. Полиморф по любому из п.п. 34-52, где полиморф имеет триклинную кристаллическую систему и пространственную группу P1.
54. Полиморф по любому из п.п. 34-53, где полиморф имеет постоянные решетки $a=11,926 \text{ \AA}$, $b=13,239 \text{ \AA}$, $c=13,511 \text{ \AA}$, $\alpha=65,40^{\circ}$, $\beta=80,08^{\circ}$ и $\gamma=89,18^{\circ}$.
55. Композиция, содержащая полиморф по любому из п.п. 34-54, где композиция практически не содержит других форм соединения **I-491**.
56. Композиция, содержащая полиморф по любому из п.п. 34-55, где композиция по существу не содержит **Форму А** и/или **Д** соединения **I-491**.
57. Композиция, содержащая полиморф по любому из п.п. 34-56, где композиция практически не содержит аморфный **I-491**.
58. Композиция, содержащая **Форму В** соединения **I-491**, где композиция превышает или равна 99,5% по массе **Форму В** соединения **I-491**.
59. Композиция, содержащая **Форму В** соединения **I-491**, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 80:20.

60. Композиция по п. 59, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 90:10.

61. Композиция по любому из п.п. 59-60, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 95:5.

62. Композиция по любому из п.п. 59-61, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99:1.

63. Композиция по любому из п.п. 59-62, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99,5:0,5.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество полиморфа по любому из п.п. 34-54 или композиции по любому из п.п. 55-63, и фармацевтически приемлемый носитель.

65. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- a. **Форму А** соединения **I-491**; и
- b. один или более разбавителей.

66. Фармацевтическая композиция по п. 65, дополнительно содержащая:

- a. **Форму А** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей; и
- c. разрыхлитель.

67. Фармацевтическая композиция по п. 66, дополнительно содержащая:

- a. **Форму А** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей;
- c. разрыхлитель; и
- d. связующее вещество.

68. Фармацевтическая композиция по п. 67, дополнительно содержащая:

- a. **Форму А** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей;

- c. разрыхлитель;
- d. связующее вещество; и
- e. смазывающее вещество.

69. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 65-68, где один или более разбавителей выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, дикальцийфосфата, сульфата кальция, гидрофосфата кальция, фосфата натрия, лактозы, сахарозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, каолина, маннита, сорбита, инозитола, хлорида натрия, сухого крахмала, кукурузного крахмала, сахарной пудры и смесей любых из вышеперечисленных разбавителей.

70. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 66-68, где разрыхлитель выбран из группы, состоящей из агара, карбоната кальция, картофельного или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, некоторых силикатов, карбоната натрия, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия крахмала гликолята и смесей любых из вышеперечисленных разрыхлителей.

71. Фармацевтические композиции по любому из п.п. 67-68, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала (например, кукурузного крахмала и крахмальной пасты), желатина, сахаров (например, сахарозы, глюкозы, декстрозы, декстрина, мелассы, лактозы, лактита, маннита и т. д.), природных и синтетических камедей (например, аравийской камеди, альгината натрия, экстракта ирландского мха, камеди панвар, камеди гхатти, слизи из шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилпирролидона, алюмосиликата магния (Veegum®), арабиногалактана лиственницы), альгинатов, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, неорганических солей кальция, кремниевой кислоты, полиметакрилатов, восков, воды, спиртов и смесей любых из вышеперечисленных связующих.

72. Фармацевтическая композиция по п. 68, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, диоксида кремния, талька, солода, глицерил беганата, гидрированных растительных масел,

полиэтиленгликоля, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния, лаурилсульфата натрия и смесей любых из вышеперечисленных смазывающих веществ.

73. Фармацевтическая композиция, содержащая **Форму А** соединения **I-491**, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и стеарат магния.

74. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из систолической дисфункции, диастолической дисфункции, HFrEF, HFpEF, хронической сердечной недостаточности и острой сердечной недостаточности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

75. Способ по п. 74, где полиморф или фармацевтическую композицию вводят внутривенно для лечения острой сердечной недостаточности.

76. Способ лечения систолической дисфункции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

77. Способ по п. 76, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

78. Способ по п. 76, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**.

79. Способ лечения HFrEF, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

80. Способ по п. 79, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

81. Способ по п. 79, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**.

82. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

83. Способ по п. 82, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

84. Способ по п. 82, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**.

85. Способ лечения заболевания, характеризующегося систолической дисфункцией левого желудочка или симптомами или снижением способности переносить физическую нагрузку вследствие систолической дисфункции; в сочетании с видами терапий, направленных на лечение сердечной недостаточности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

86. Способ по п. 85, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

87. Способ по п. 85, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**.

88. Способ по любому из п.п. 74-87, в сочетании с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы).

89. Способ по любому из п.п. 74-87, в сочетании с видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократительной способности (например, положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон).

90. Способ по любому из п.п. 74-87, в сочетании с видами терапий, которые уменьшают сердечную преднагрузку (например, диуретики, такие как фуросемид).

91. Способ по любому из п.п. 74-87, в сочетании с видами терапий, которые постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

92. Способ по любому из п.п. 74-87, где указанное соединение вводят в комбинации с бета-блокатором.

93. Полиморф соединения **I-491**, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**, полученную с помощью способа, включающего стадии перекристаллизации **I-491** в смеси метанола и воды путем медленного выпаривания.

94. Полиморф соединения **I-491**, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**, полученную с помощью способа, включающего стадии перекристаллизации **I-491** в смеси ацетонитрила и воды.

95. Полиморф по п. 94, где способ выполняется при температуре, выбранной от 25°C до 70°C.

96. Полиморф по любому из п.п. 94-95, где способ выполняется при комнатной температуре.

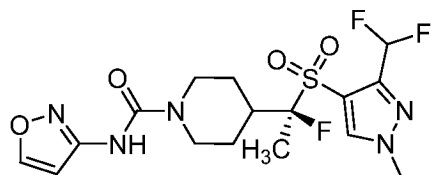
97. Полиморф соединения **I-491**, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**, полученную с помощью способа, включающего стадии перекристаллизации **I-491** из суспензии **I-491** в растворителе, выбранном из группы, состоящей из воды, этанола, метанола, этилацетата, метилизобутилкетона, смеси этанола и воды, смеси метанола и воды, и воды.

98. Полиморф по п. 97, где растворитель представляет собой этанол, метанол, этилацетат или метилизобутилкетон.

99. Полиморф по п. 98, где способ выполняется при температуре, выбранной от 20°C до 50°C.

100. Полиморф по любому из п.п. 98-99, где способ выполняется при комнатной температуре.

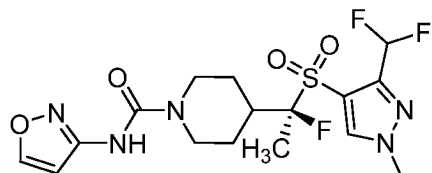
101. Композиция, содержащая полиморф формулы (**I-491**):



где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**, где **Форма А** соединения **I-491** характеризуется триклинной кристаллической системой и пространственной группой P1.

102. Композиция по п. 101, где полиморф имеет постоянные решетки $a=6,403 \text{ \AA}$, $b=11,343 \text{ \AA}$, $c=13,507 \text{ \AA}$, $\alpha=81,91^\circ$, $\beta=85,73^\circ$ и $\gamma=85,18^\circ$.

103. Полиморф формулы (**I-491**):



где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**, где **Форма В** соединения **I-491** характеризуется триклинной кристаллической системой и пространственной группой P1.

104. Полиморф по п. 103, где полиморф имеет постоянные решетки $a=11,926 \text{ \AA}$, $b=13,239 \text{ \AA}$, $c=13,511 \text{ \AA}$, $\alpha=65,40^\circ$, $\beta=80,08^\circ$ и $\gamma=89,18^\circ$.

105. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 75% по массе.

106. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 85% по массе.

107. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 90% по массе.
108. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 95% по массе.
109. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 98% по массе.
110. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 99% по массе.
111. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 99,5% по массе.
112. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 99,9% по массе.
113. Фармацевтическая композиция, содержащая:
- a. **Форму В** соединения **I-491**; и
 - b. один или более разбавителей.
114. Фармацевтическая композиция по п. 113, дополнительно содержащая:
- a. **Форму В** соединения **I-491**;
 - b. один или более разбавителей; и
 - c. разрыхлитель.
115. Фармацевтическая композиция по п. 114, дополнительно содержащая:
- a. **Форму В** соединения **I-491**;
 - b. один или более разбавителей;
 - c. разрыхлитель; и
 - d. связующее вещество.

116. Фармацевтическая композиция по п. 115, дополнительно содержащая:

- a. **Форму В** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей;
- c. разрыхлитель;
- d. связующее вещество; и
- e. смазывающее вещество.

117. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 113-116, где один или более разбавителей выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, дикальцийфосфата, сульфата кальция, гидрофосфата кальция, фосфата натрия, лактозы, сахарозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, каолина, маннита, сорбита, инозитола, хлорида натрия, сухого крахмала, кукурузного крахмала, сахарной пудры и смесей любых из вышеперечисленных разбавителей.

118. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 114-116, где разрыхлитель выбран из группы, состоящей из агара, карбоната кальция, картофельного или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, некоторых силикатов, карбоната натрия, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия крахмала гликолята и смесей любых из вышеперечисленных разрыхлителей.

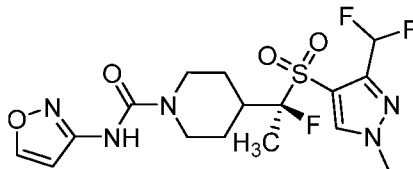
119. Фармацевтические композиции по любому из п.п. 115-116, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала (например, кукурузного крахмала и крахмальной пасты), желатина, сахаров (например, сахарозы, глюкозы, декстрозы, декстрина, мелассы, лактозы, лактита, маннита и т. д.), природных и синтетических камедей (например, аравийской камеди, альгината натрия, экстракта ирландского мха, камеди панвар, камеди гхатти, слизи из шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилпирролидона, алюмосиликата магния (Veegum®), арабиногалактана лиственницы), альгинатов, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, неорганических солей кальция, кремниевой кислоты, полиметакрилатов, восков, воды, спиртов и смесей любых из вышеперечисленных связующих.

120. Фармацевтическая композиция по п. 116, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, диоксида кремния, талька, солода, глицерил беганата, гидрированных растительных масел, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния, лаурилсульфата натрия и смесей любых из вышеперечисленных смазывающих веществ.

121. Фармацевтическая композиция, содержащая **Форму В** соединения **I-491**, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и стеарат магния.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция, содержащая полиморф формулы (I-491):



где полиморф представляет собой **Форму А**.

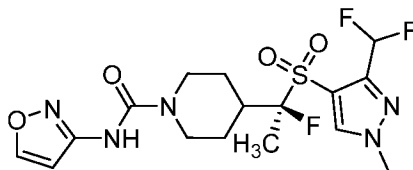
2. Композиция по п. 1, где полиморф имеет хиральную чистоту, по меньшей мере, 99,9%.
3. Композиция по любому из п.п. 1-2, где полиморф характеризуется, по меньшей мере, одним из:
 - а. рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей два или более пиков, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ и выбранных из значений 6,62, 10,98, 13,26, 14,48, 15,02, 15,48, 15,78, 16,08, 16,32, 17,72, 19,26, 19,86, 19,94, 20,44, 21,68, 21,90, 22,04, 22,60, 23,78, 26,16, 26,36, 26,58, 27,24 и 28,04 градусов; или
 - б. термограммой DSC, показывающей эндотерму при около 181-200°C.
4. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 10,98, 15,78, 16,08, 20,44, 23,78 и 26,58 градусов.
5. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 10,98, 16,08, 23,78, и 26,58 градусов.
6. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-Kα, содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 15,78, 16,08, и 23,78 градусов.

7. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 15,78, 16,08 и 26,58 градусов.
8. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 6,62, 17,72, 23,78 и 26,58 градусов.
9. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой же, как показано на Фиг. 1А.
10. Композиция по любому из п.п. 1-3, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой же, как показано на Фиг. 1В.
11. Композиция по любому из п.п. 1-10, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,00, от 8,00 до 8,90, от 11,40 до 12,60, от 16,80 до 17,20 и от 24,40 до 24,80 градусов.
12. Композиция по любому из п.п. 1-10, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при значениях от 24,40 до 24,80 градусов.
13. Композиция по любому из п.п. 1-10, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,00, от 11,40 до 12,60 и от 24,40 до 24,80 градусов.

14. Композиция по любому из п.п. 1-10, где полиморф характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , не содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,05^\circ$ при значениях от 11,40 до 12,60 градусов.
15. Композиция по любому из п.п. 1-14, где полиморф характеризуется началом плавления около 181°C.
16. Композиция по любому из п.п. 1-15, где полиморф характеризуется температурой плавления $191^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.
17. Композиция по любому из п.п. 1-16, где полиморф характеризуется термограммой DSC, по существу, такой же, как показано на Фиг. 2.
18. Композиция по любому из п.п. 1-17, где полиморф имеет триклинную кристаллическую систему и пространственную группу P1.
19. Композиция по любому из п.п. 1-18, где полиморф имеет постоянные решетки $a=6,403 \text{ \AA}$, $b=11,343 \text{ \AA}$, $c=13,507 \text{ \AA}$, $\alpha=81,91^\circ$, $\beta=85,73^\circ$ и $\gamma=85,18^\circ$.
20. Композиция по любому из п.п. 1-19, где композиция практически не содержит других форм **I-491**.
21. Композиция по любому из п.п. 1-20, где композиция практически не содержит **Форму D** соединения **I-491**.
22. Композиция по любому из п.п. 1-21, где композиция практически не содержит аморфный **I-491**.
23. Композиция, содержащая **Форму A** соединения **I-491**, где композиция превышает или равна 99,5% по массе **Форму A** соединения **I-491**.

24. Композиция, содержащая **Форму А** соединения **I-491**, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 80:20.
25. Композиция по п. 24, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 90:10.
26. Композиция по любому из п.п. 24-25, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 95:5.
27. Композиция по любому из п.п. 24-26, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99:1.
28. Композиция по любому из п.п. 24-27, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99,5:0,5.
29. Композиция, содержащая **Форму А** соединения **I-491** и **Форму D** соединения **I-491**, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к **Форме D** соединения **I-491** равно или более, чем 80:20.
30. Композиция по п. 29, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к **Форме D** соединения **I-491** равно или более, чем 90:10.
31. Композиция по любому из п.п. 29-30, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к **Форме D** соединения **I-491** равно или более, чем 95:5.
32. Композиция по любому из п.п. 29-31, где молярное отношение количества **Формы А** соединения **I-491** к **Форме D** соединения **I-491** равно или более, чем 99:1.
33. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество композиции по любому из п.п. 1-32 и фармацевтически приемлемый носитель.

34. Полиморф формулы (I-491):



где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

35. Полиморф по п. 34, где полиморф имеет хиральную чистоту, по меньшей мере, 99,9%.

36. Полиморф по любому из п.п. 34-35, характеризующийся, по меньшей мере, одним из:

с. рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей два или более пиков, выраженных в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ и выбранных из значений 7,32, 7,88, 10,20, 10,88, 13,40, 14,68, 15,24, 15,42, 16,28, 17,70, 18,48, 19,02, 20,18, 20,70, 21,56, 21,98, 22,94, 23,16, 23,86, 24,24, 24,78, 25,38, 26,40, 26,88 и 28,74 градусов; или

d. термограммой DSC, показывающей эндотерму при около 170-185°C.

37. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 15,42, 16,28, 19,02, 20,70 и 26,88 градусов.

38. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 15,42, 20,70 и 26,88 градусов.

39. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,88, 10,20, 20,70 и 26,88 градусов.

40. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении Cu-K α , содержащей пики, выраженные в градусах 2-тета $\pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,32, 7,88, 10,20 и 18,48 градусов.

41. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,32, 16,28 и 26,88 градусов.
42. Полиморф по любому из п.п. 34-36, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,2^\circ$ при каждом из значений 7,88, 15,42, 17,70 и 21,56 градусов.
43. Полиморф по любому из п.п. 34-42, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой же, как показано на Фиг. 6А.
44. Полиморф по любому из п.п. 34-42, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой же, как показано на Фиг. 6В.
45. Полиморф по любому из п.п. 34-44, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при каждом из значений от 0 до 6,80 и от 8,15 до 9,00 градусов.
46. Полиморф по любому из п.п. 34-44, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при значениях от 0 до 6,80 градусов.
47. Полиморф по любому из п.п. 34-44, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой, полученной при облучении $\text{Cu-K}\alpha$, не содержащей пики, выраженные в градусах $2\text{-}\theta \pm 0,05^\circ$ при значениях от 8,15 до 9,00 градусов.
48. Полиморф по любому из п.п. 34-47, характеризующийся началом плавления около 170°C .
49. Полиморф по любому из п.п. 34-48, характеризующийся температурой плавления $178^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$.

50. Полиморф по любому из п.п. 34-49, характеризующийся второй эндотермой около 185-200°C.
51. Полиморф по любому из п.п. 34-50, характеризующийся второй температурой плавления при $192,7^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.
52. Полиморф по любому из п.п. 34-51, характеризующийся термограммой DSC, по существу такой же, как показано на Фиг. 4.
53. Полиморф по любому из п.п. 34-52, где полиморф имеет триклинную кристаллическую систему и пространственную группу P1.
54. Полиморф по любому из п.п. 34-53, где полиморф имеет постоянные решетки $a=11,926 \text{ \AA}$, $b=13,239 \text{ \AA}$, $c=13,511 \text{ \AA}$, $\alpha=65,40^{\circ}$, $\beta=80,08^{\circ}$ и $\gamma=89,18^{\circ}$.
55. Композиция, содержащая полиморф по любому из п.п. 34-54, где композиция по существу не содержит других форм соединения **I-491**.
56. Композиция, содержащая полиморф по любому из п.п. 34-55, где композиция по существу не содержит **Форму А** и/или **D** соединения **I-491**.
57. Композиция, содержащая полиморф по любому из п.п. 34-56, где композиция по существу не содержит аморфный **I-491**.
58. Композиция, содержащая **Форму В** соединения **I-491**, где композиция превышает или равна 99,5% по массе **Форму В** соединения **I-491**.
59. Композиция, содержащая **Форму В** соединения **I-491**, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 80:20.
60. Композиция по п. 59, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 90:10.

61. Композиция по любому из п.п. 59-60, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 95:5.

62. Композиция по любому из п.п. 59-61, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99:1.

63. Композиция по любому из п.п. 59-62, где молярное отношение количества **Формы В** соединения **I-491** к сумме количеств других форм равно или больше, чем 99,5:0,5.

64. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество полиморфа по любому из п.п. 34-54 или композиции по любому из п.п. 55-63 и фармацевтически приемлемый носитель.

65. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- a. **Форму А** соединения **I-491**; и
- b. один или более разбавителей.

66. Фармацевтическая композиция по п. 65, дополнительно содержащая:

- a. **Форму А** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей; и
- c. разрыхлитель.

67. Фармацевтическая композиция по п. 66, дополнительно содержащая:

- a. **Форму А** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей;
- c. разрыхлитель; и
- d. связующее вещество.

68. Фармацевтическая композиция по п. 67, дополнительно содержащая:

- a. **Форму А** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей;

- c. разрыхлитель;
- d. связующее вещество; и
- e. смазывающее вещество.

69. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 65-68, где один или более разбавителей выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, дикальцийфосфата, сульфата кальция, гидрофосфата кальция, фосфата натрия, лактозы, сахарозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, каолина, маннита, сорбита, инозитола, хлорида натрия, сухого крахмала, кукурузного крахмала, сахарной пудры и смесей любых из вышеперечисленных разбавителей.

70. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 66-68, где разрыхлитель выбран из группы, состоящей из агара, карбоната кальция, картофельного или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, некоторых силикатов, карбоната натрия, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия крахмала гликолята и смесей любых из вышеперечисленных разрыхлителей.

71. Фармацевтические композиции по любому из п.п. 67-68, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала (например, кукурузного крахмала и крахмальной пасты), желатина, сахаров (например, сахарозы, глюкозы, декстрозы, декстрина, мелассы, лактозы, лактита, маннита и т. д.), природных и синтетических камедей (например, аравийской камеди, альгината натрия, экстракта ирландского мха, камеди панвар, камеди гхатти, слизи из шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, ацетата целлюлозы, поливинилпирролидона, алюмосиликата магния (Veegum®), арабиногалактана лиственницы), альгинатов, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, неорганических солей кальция, кремниевой кислоты, полиметакрилатов, восков, воды, спирта и смесей любых из вышеперечисленных связующих.

72. Фармацевтическая композиция по п. 68, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, диоксида кремния, талька, солода, глицерил беганата, гидрированных растительных масел, полиэтиленгликоля,

бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния, лаурилсульфата натрия и смесей любых из вышеперечисленных смазывающих веществ.

73. Фармацевтическая композиция, содержащая **Форму А** соединения **I-491**, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и стеарат магния.

74. Способ лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из систолической дисфункции, диастолической дисфункции, HFrEF, HFpEF, хронической сердечной недостаточности и острой сердечной недостаточности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

75. Способ по п. 74, где полиморф или фармацевтическую композицию вводят внутривенно для лечения острой сердечной недостаточности.

76. Способ лечения систолической дисфункции, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

77. Способ по п. 76, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

78. Способ по п. 76, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**.

79. Способ лечения HFrEF, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

80. Способ по п. 79, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

81. Способ по п. 79, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**.

82. Способ лечения дилатационной кардиомиопатии (DCM), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

83. Способ по п. 82, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

84. Способ по п. 82, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**.

85. Способ лечения заболевания, характеризующегося систолической дисфункцией левого желудочка или симптомами или снижением способности переносить физическую нагрузку вследствие систолической дисфункции; в сочетании с видами терапий, направленных на лечение сердечной недостаточности, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества полиморфа по любому из п.п. 34-54 или его фармацевтически приемлемой соли, композиции по любому из п.п. 1-32 и 55-63 или фармацевтической композиции по любому из п.п. 33, 64-73 и 113-121.

86. Способ по п. 85, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**.

87. Способ по п. 85, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**.

88. Способ по любому из п.п. 74-87, в сочетании с видами терапий, которые замедляют прогрессирование сердечной недостаточности путем подавления нейрогормональной стимуляции сердца и пытаются предотвратить ремоделирование сердца (например, ингибиторы ACE, блокаторы рецепторов ангиотензина (ARB), β -блокаторы, антагонисты рецепторов альдостерона или ингибиторы нейтральной эндопептидазы).

89. Способ по любому из п.п. 74-87, в сочетании с видами терапий, которые улучшают сердечную функцию путем стимуляции сердечной сократительной способности (например,

положительные инотропные агенты, такие как агонист β -адренорецепторов добутамин или ингибитор фосфодиэстеразы милринон).

90. Способ по любому из п.п. 74-87, в сочетании с видами терапий, которые уменьшают сердечную преднагрузку (например, диуретики, такие как фуросемид).

91. Способ по любому из п.п. 74-87, в сочетании с видами терапий, которые постнагрузку (вазодилататоры любого класса, включая, но не ограничиваясь ими, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты эндотелиновых рецепторов, ингибиторы ренина или модуляторы миозина гладких мышц).

92. Способ по любому из п.п. 74-87, где указанное соединение вводят в комбинации с бета-блокатором.

93. Полиморф соединения **I-491**, где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**, полученную с помощью способа, включающего стадии перекристаллизации **I-491** в смеси метанола и воды путем медленного выпаривания.

94. Полиморф соединения **I-491**, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**, полученную с помощью способа, включающего стадии перекристаллизации **I-491** в смеси ацетонитрила и воды.

95. Полиморф по п. 94, где способ выполняется при температуре, выбранной от 25°C до 70°C.

96. Полиморф по любому из п.п. 94-95, где способ выполняется при комнатной температуре.

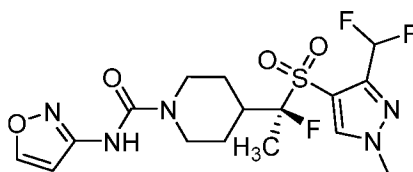
97. Полиморф соединения **I-491**, где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**, полученную с помощью способа, включающего стадии перекристаллизации **I-491** из суспензии **I-491** в растворителе, выбранном из группы, состоящей из воды, этанола, метанола, этилацетата, метилизобутилкетона, смеси этанола и воды, смеси метанола и воды, и воды.

98. Полиморф по п. 97, где растворитель представляет собой этанол, метанол, этилацетат или метилизобутилкетон.

99. Полиморф по п. 98, где способ выполняется при температуре, выбранной от 20°C до 50°C.

100. Полиморф по любому из п.п. 98-99, где способ выполняется при комнатной температуре.

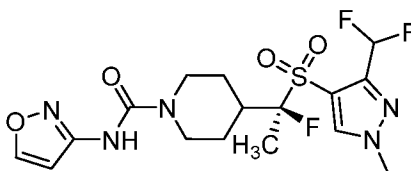
101. Композиция, содержащая полиморф формулы (**I-491**):



где полиморф представляет собой **Форму А** соединения **I-491**, где **Форма А** соединения **I-491** характеризуется триклинной кристаллической системой и пространственной группой P1.

102. Композиция по п. 101, где полиморф имеет постоянные решетки $a=6,403 \text{ \AA}$, $b=11,343 \text{ \AA}$, $c=13,507 \text{ \AA}$, $\alpha=81,91^\circ$, $\beta=85,73^\circ$ и $\gamma=85,18^\circ$.

103. Полиморф формулы (**I-491**):



где полиморф представляет собой **Форму В** соединения **I-491**, где **Форма В** соединения **I-491** характеризуется триклинной кристаллической системой и пространственной группой P1.

104. Полиморф по п. 103, где полиморф имеет постоянные решетки $a=11,926 \text{ \AA}$, $b=13,239 \text{ \AA}$, $c=13,511 \text{ \AA}$, $\alpha=65,40^\circ$, $\beta=80,08^\circ$ и $\gamma=89,18^\circ$.

105. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 75% по массе.

106. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 85% по массе.

107. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 90% по массе.

108. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 95% по массе.

109. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 98% по массе.

110. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 99% по массе.

111. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 99,5% по массе.

112. Композиция по любому из п.п. 1 и 101-102, где композиция содержит **Форму А** соединения **I-491** в количестве более или равном 99,9% по массе.

113. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- a. **Форму В** соединения **I-491**; и
- b. один или более разбавителей.

114. Фармацевтическая композиция по п. 113, дополнительно содержащая:

- a. **Форму В** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей; и
- c. разрыхлитель.

115. Фармацевтическая композиция по п. 114, дополнительно содержащая:

- a. **Форму В** соединения **I-491**;

- b. один или более разбавителей;
- c. разрыхлитель; и
- d. связующее вещество.

116. Фармацевтическая композиция по п. 115, дополнительно содержащая:

- a. **Форму В** соединения **I-491**;
- b. один или более разбавителей;
- c. разрыхлитель;
- d. связующее вещество; и
- e. смазывающее вещество.

117. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 113-116, где один или более разбавителей выбран из группы, состоящей из карбоната кальция, карбоната натрия, фосфата кальция, дикальцийфосфата, сульфата кальция, гидрофосфата кальция, фосфата натрия, лактозы, сахарозы, целлюлозы, микрокристаллической целлюлозы, каолина, маннита, сорбита, инозитола, хлорида натрия, сухого крахмала, кукурузного крахмала, сахарной пудры и смесей любых из вышеперечисленных разбавителей.

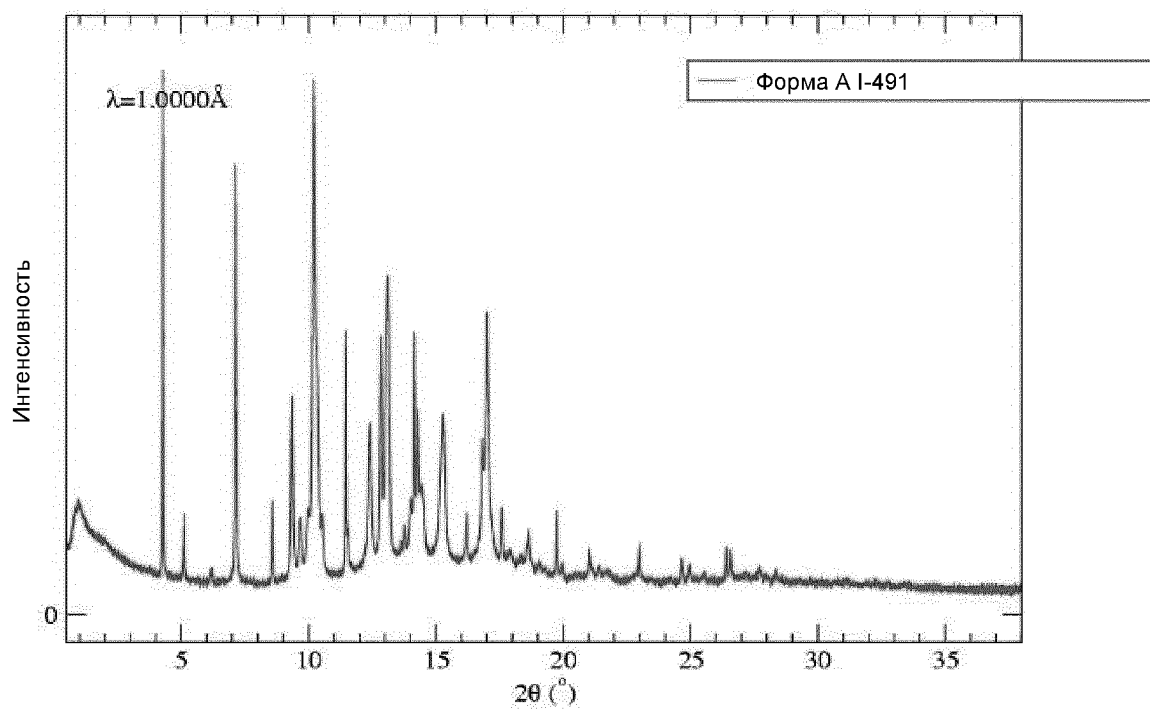
118. Фармацевтическая композиция по любому из п.п. 114-116, где разрыхлитель выбран из группы, состоящей из агара, карбоната кальция, картофельного или тапиокового крахмала, альгиновой кислоты, некоторых силикатов, карбоната натрия, кроскармеллозы натрия, кросповидона, натрия крахмала гликолята и смесей любых из вышеперечисленных разрыхлителей.

119. Фармацевтические композиции по любому из п.п. 115-116, где связующее вещество выбрано из группы, состоящей из крахмала (например, кукурузного крахмала и крахмальной пасты), желатина, сахаров (например, сахарозы, глюкозы, декстрозы, декстрина, мелассы, лактозы, лактита, маннита и т. д.), природных и синтетических камедей (например, аравийской камеди, альгината натрия, экстракта ирландского мха, камеди панвар, камеди гхатти, слизи из шелухи семян подорожника, карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, гидроксиэтилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, микрокристаллической целлюлозы, ацетата целлюлозы,

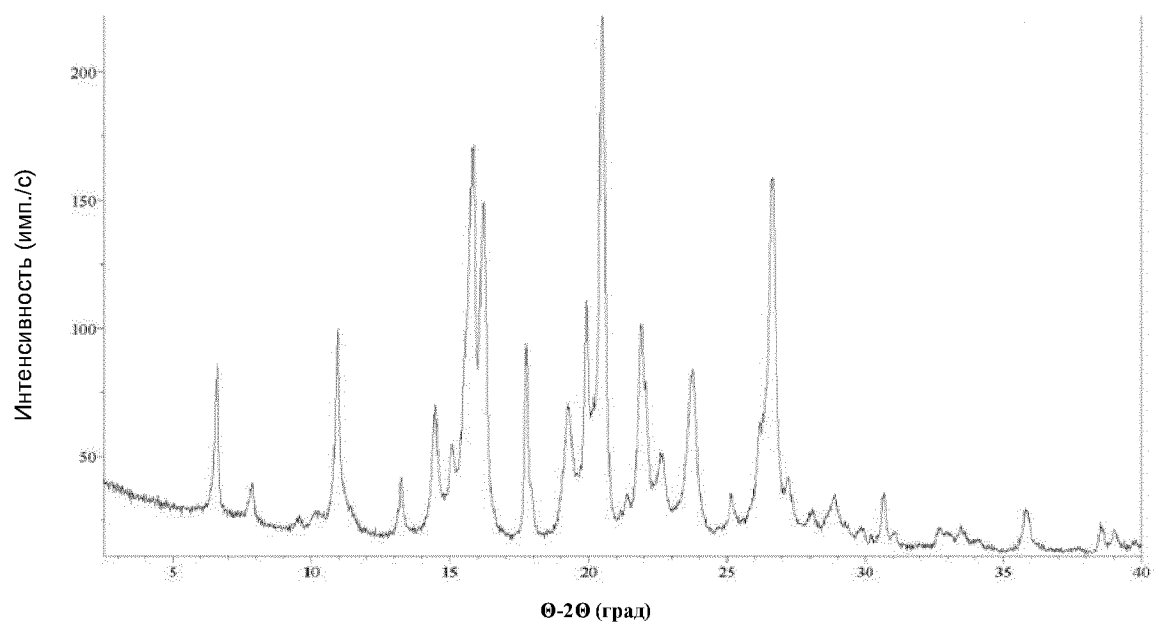
поливинилпирролидона, алюмосиликата магния (Veegum®), арабиногалактана лиственницы), альгинатов, полиэтиленоксида, полиэтиленгликоля, неорганических солей кальция, кремниевой кислоты, полиметакрилатов, восков, воды, спиртов и смесей любых из вышеперечисленных связующих.

120. Фармацевтическая композиция по п. 116, где смазывающее вещество выбрано из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеариновой кислоты, диоксида кремния, талька, солода, глицерил беганата, гидрированных растительных масел, полиэтиленгликоля, бензоата натрия, ацетата натрия, хлорида натрия, лейцина, лаурилсульфата магния, лаурилсульфата натрия и смесей любых из вышеперечисленных смазывающих веществ.

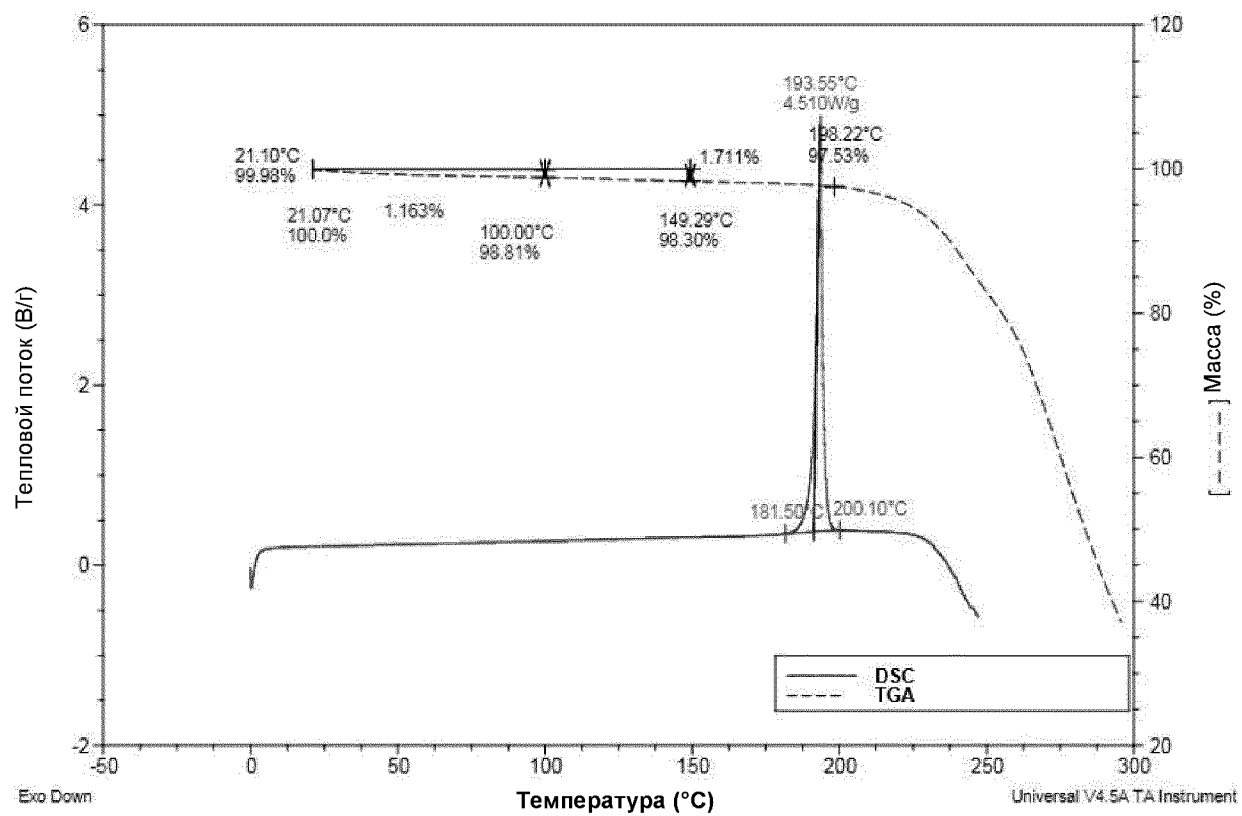
121. Фармацевтическая композиция, содержащая **Форму В** соединения **I-491**, моногидрат лактозы, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и стеарат магния.



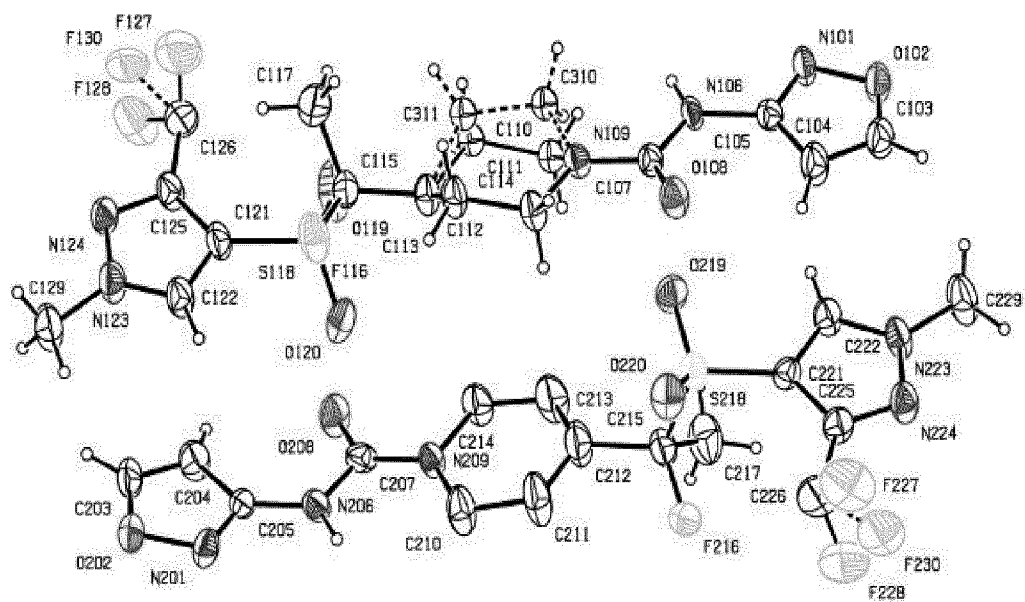
Фиг. 1А



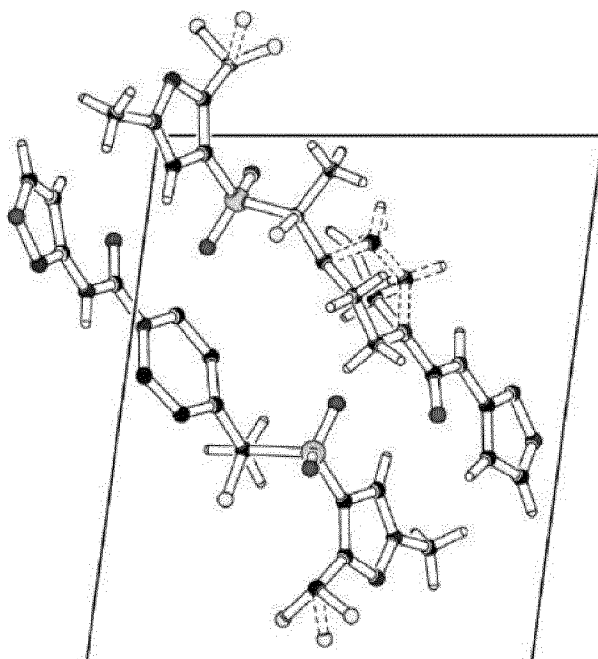
Фиг. 1В



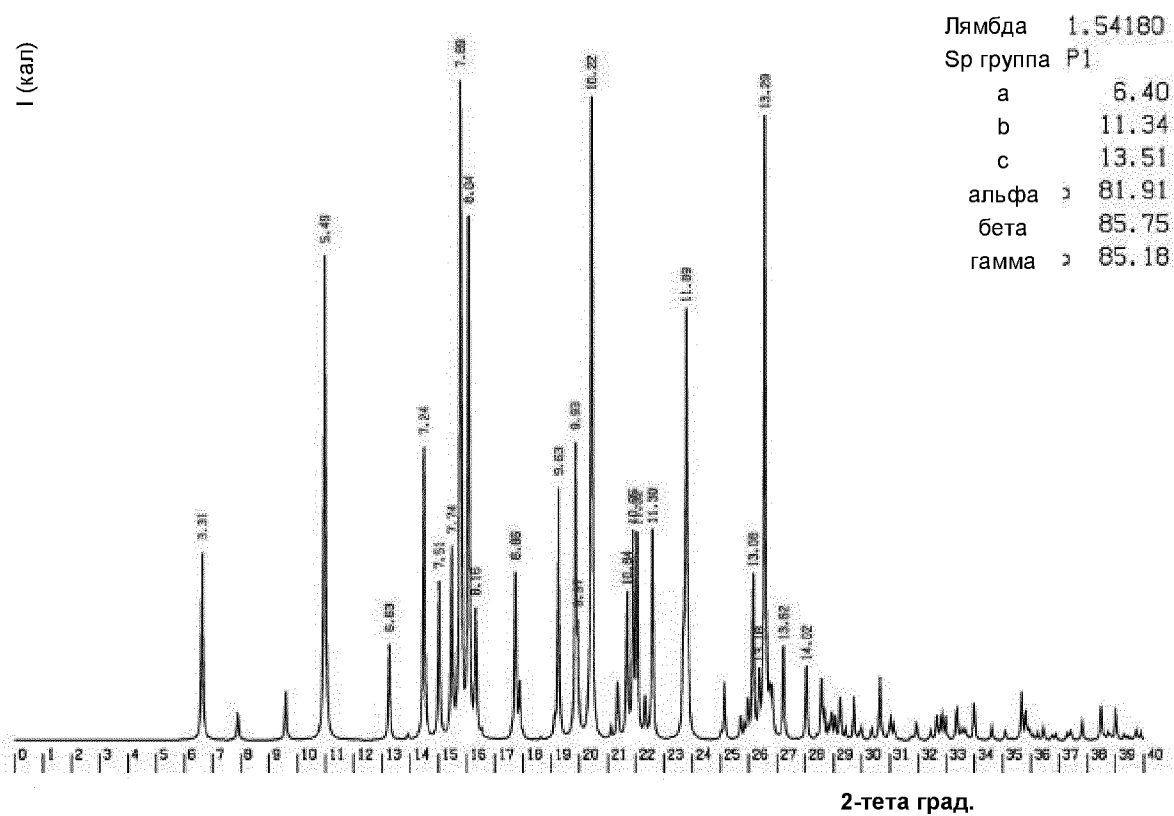
Фиг. 2



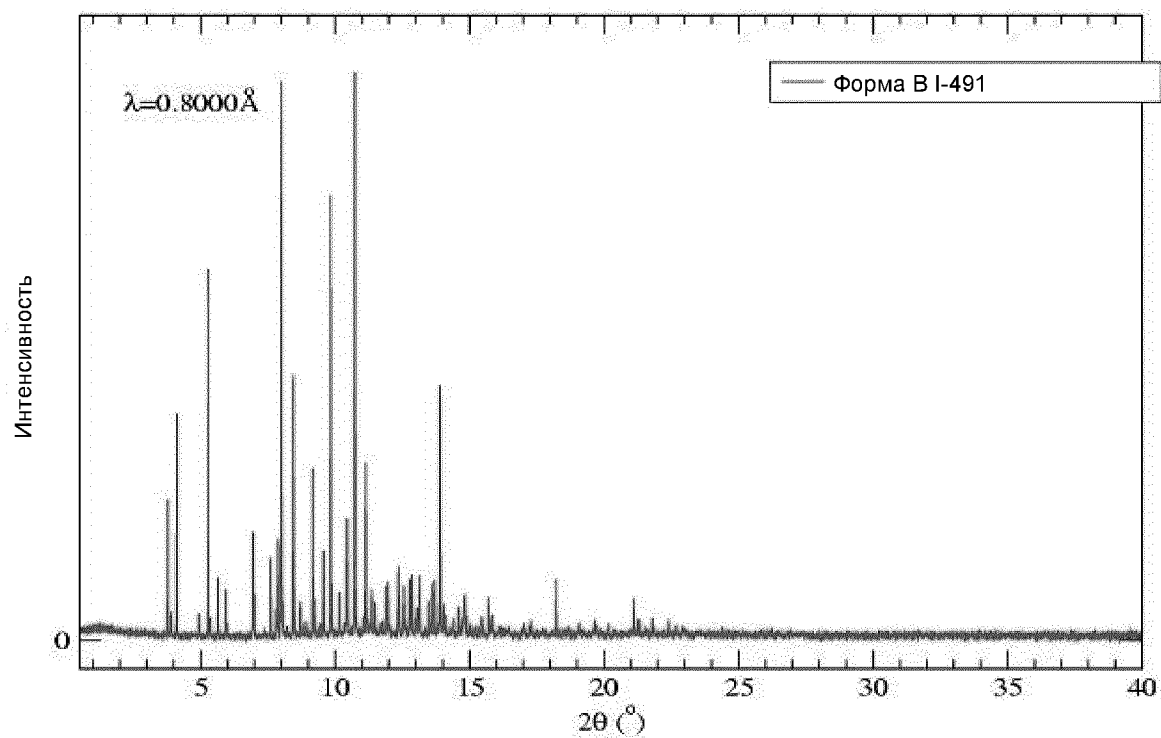
Фиг. 3



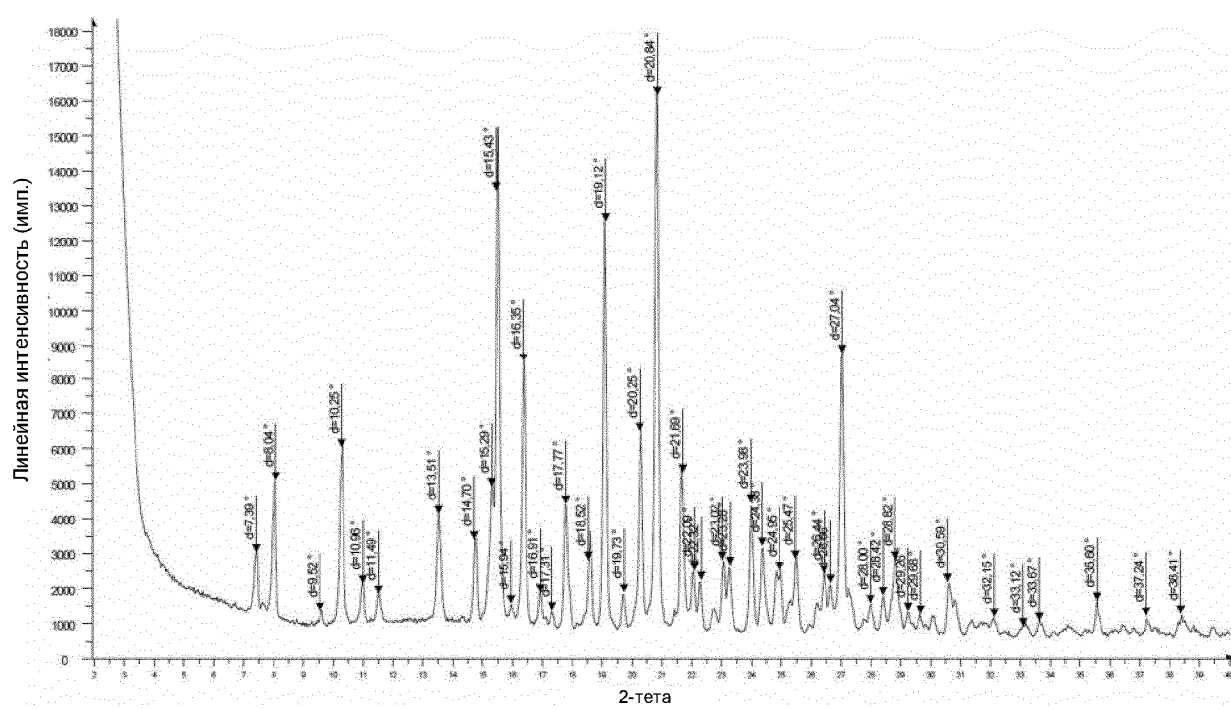
Фиг. 4



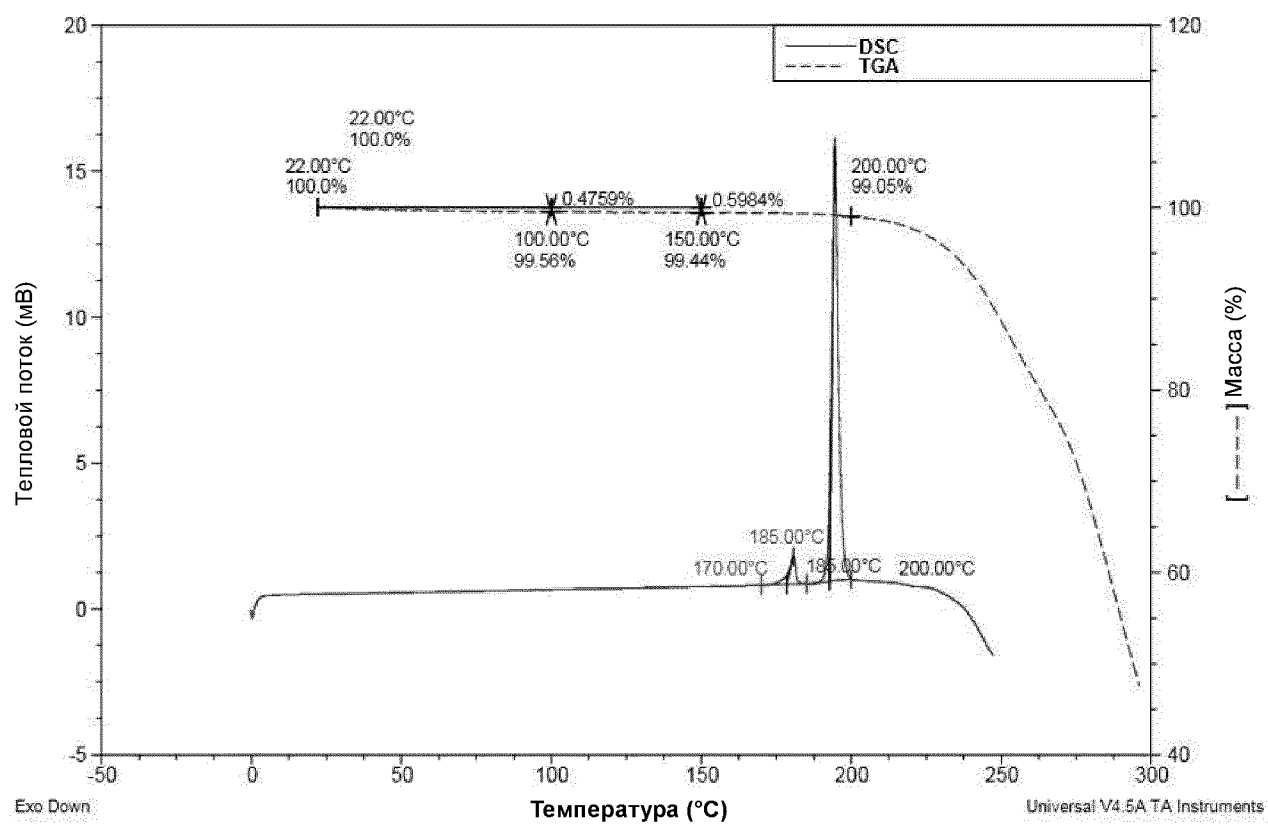
Фиг. 5



Фиг. 6А



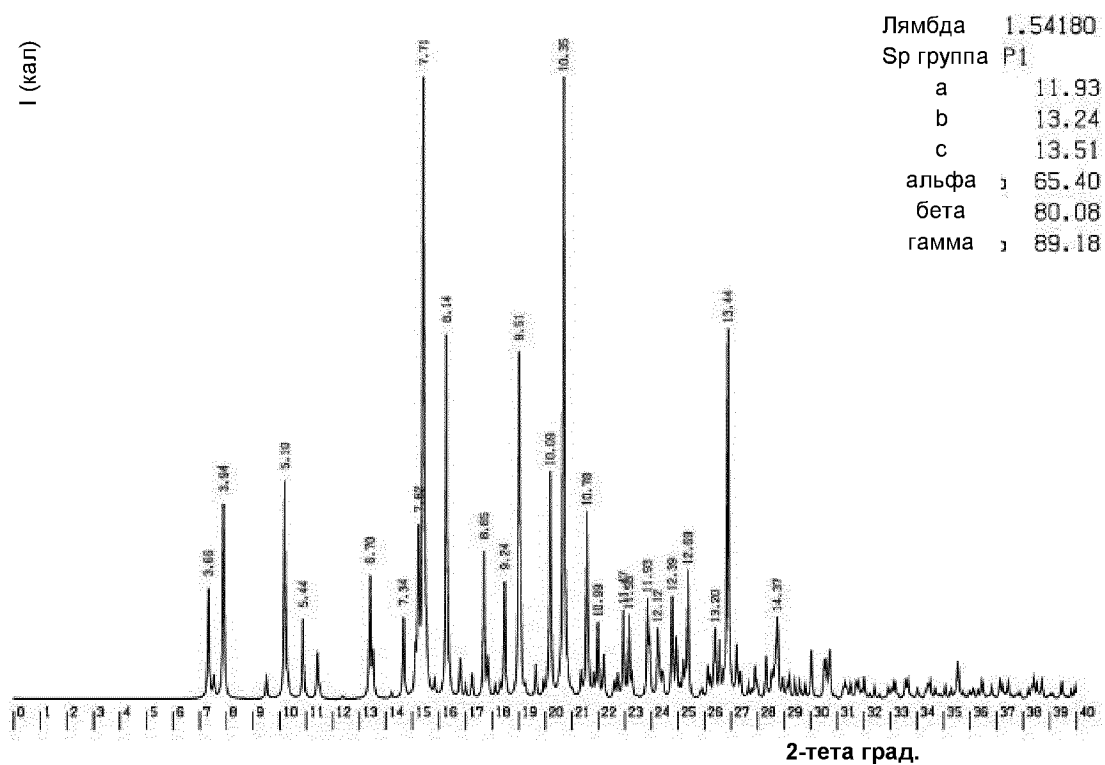
Фиг. 6В



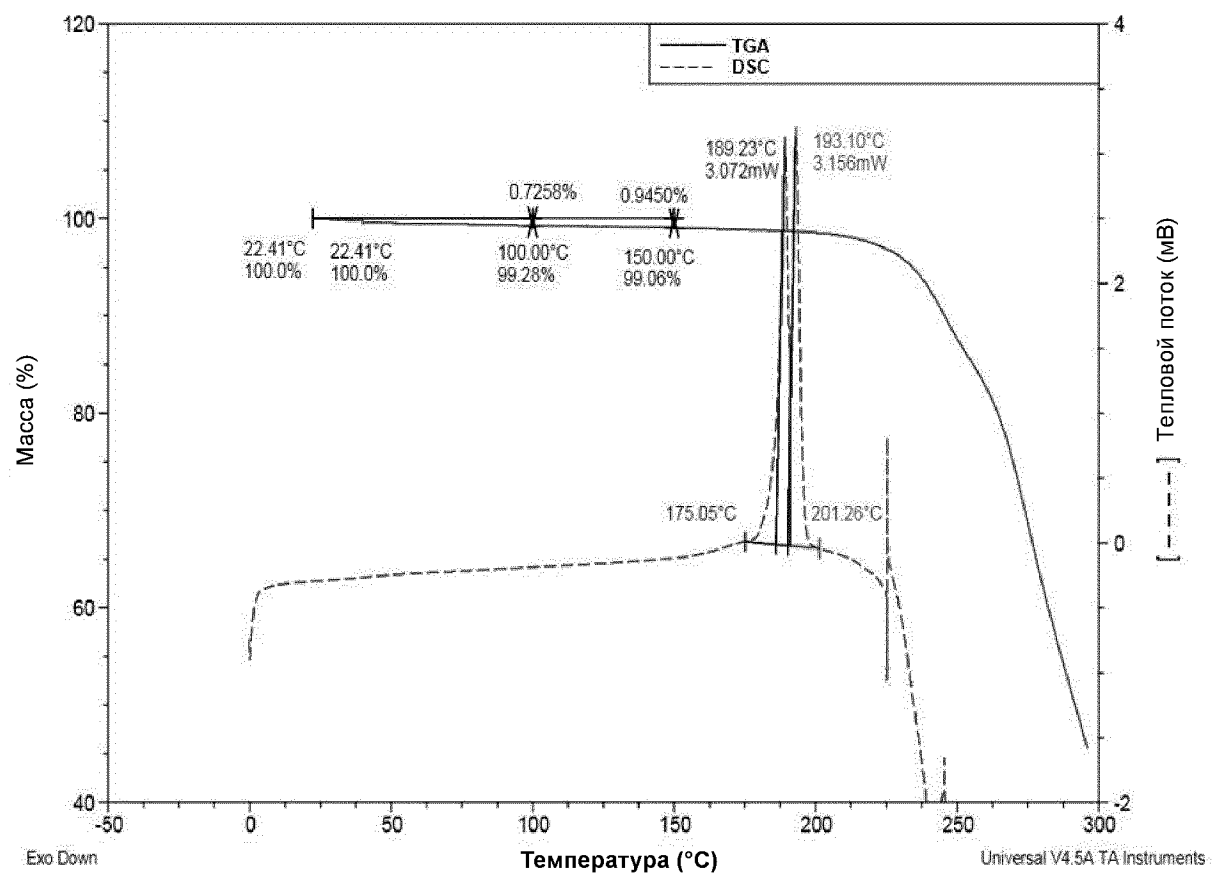
Фиг. 7

The image displays four ball-and-stick molecular models of 1,2,3,4,5-pentachloro-2,3,4,5-tetrafluorobenzene, illustrating its conformational flexibility. Each model shows a benzene ring with five chlorine atoms (black spheres) and four fluorine atoms (white spheres) attached. The models are arranged in a staggered fashion, showing different orientations of the substituents relative to the ring plane and each other, demonstrating the molecule's ability to adopt multiple stable conformations.

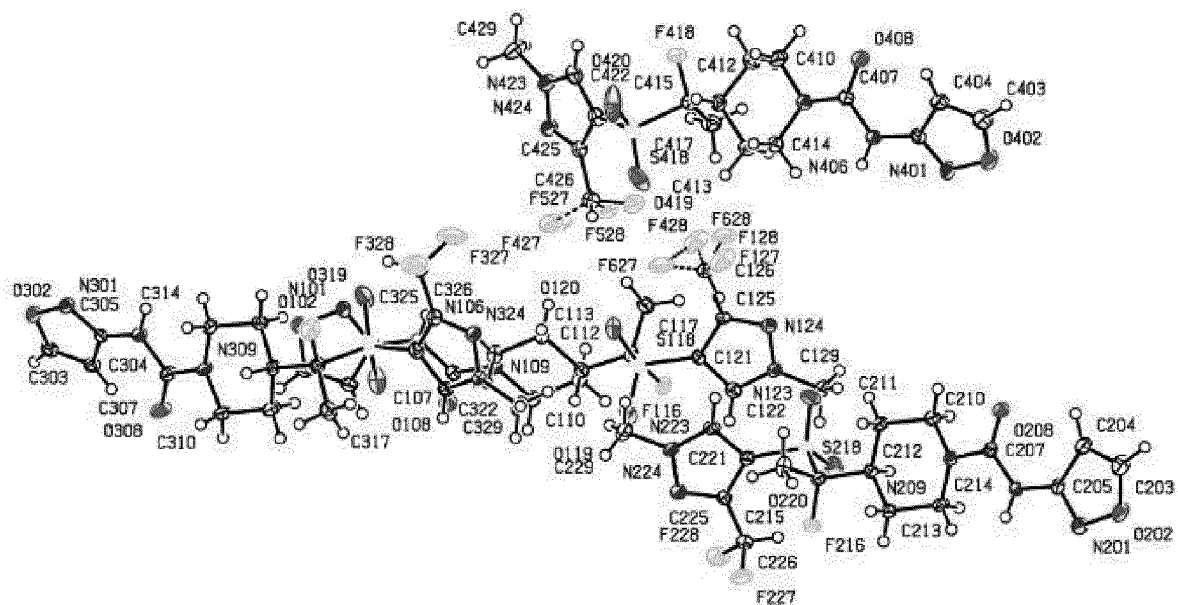
Фиг. 9



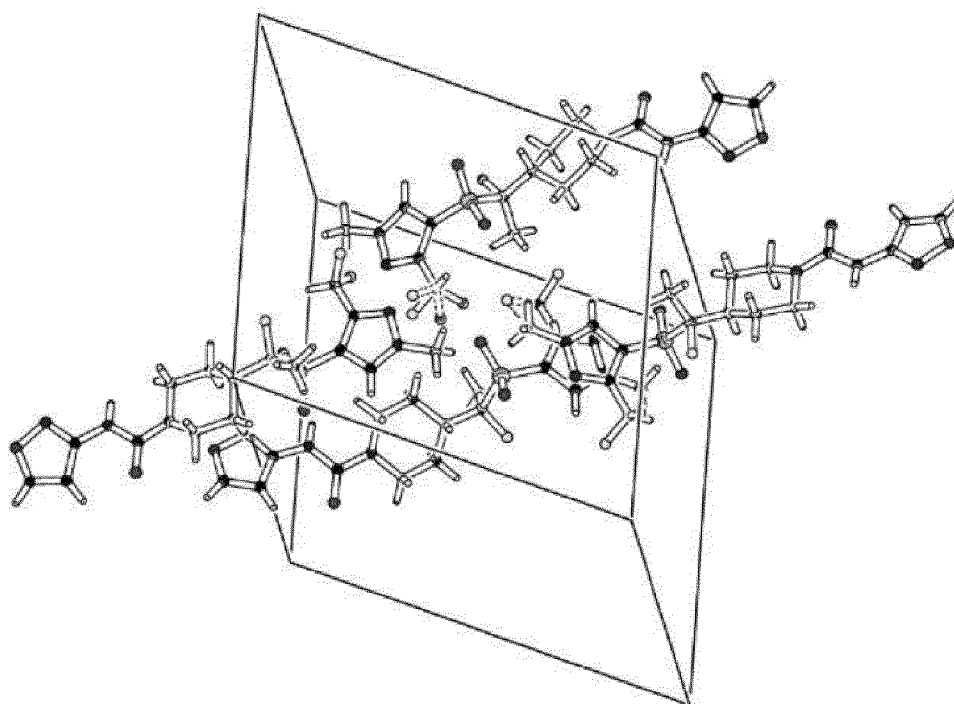
Фиг. 10



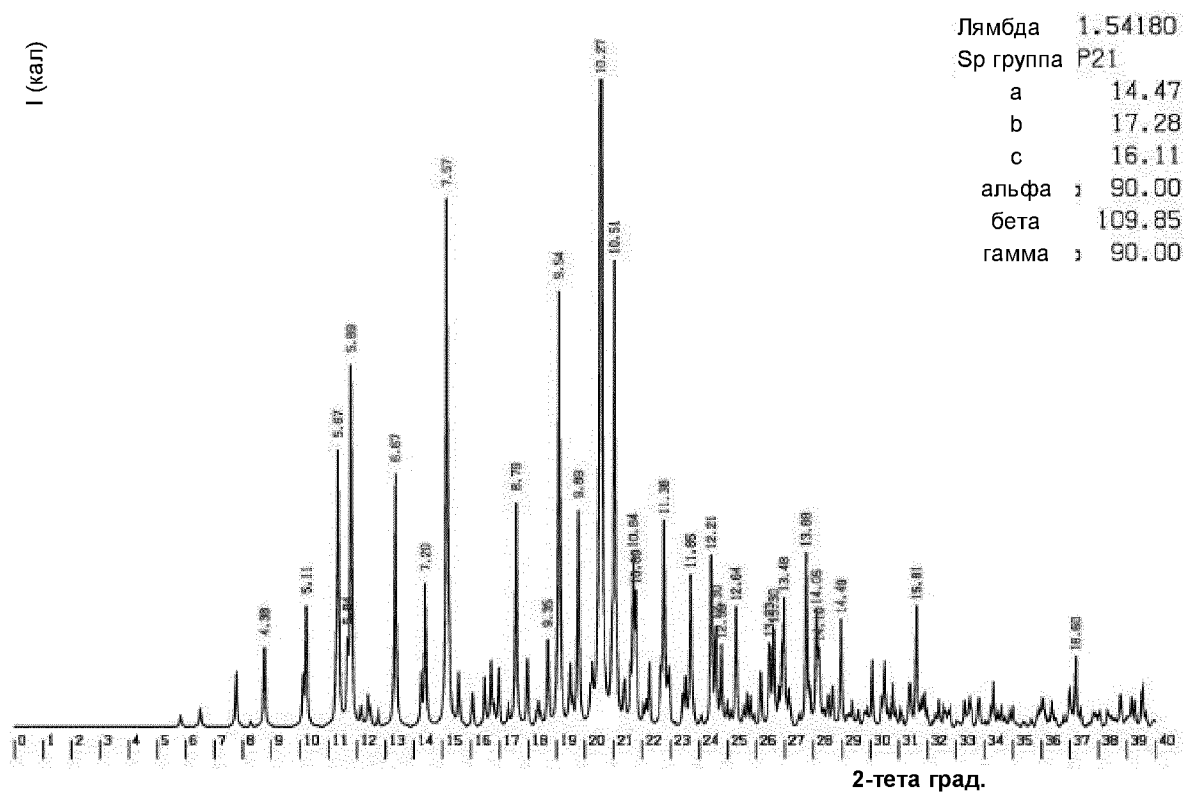
Фиг. 11



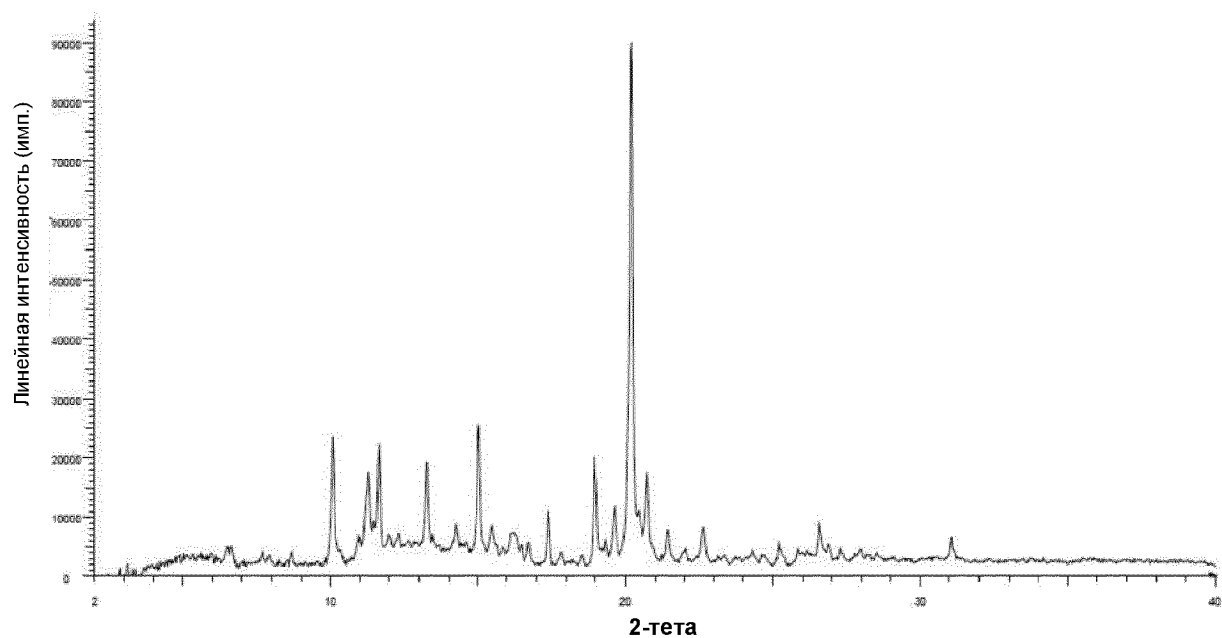
Фиг. 12А



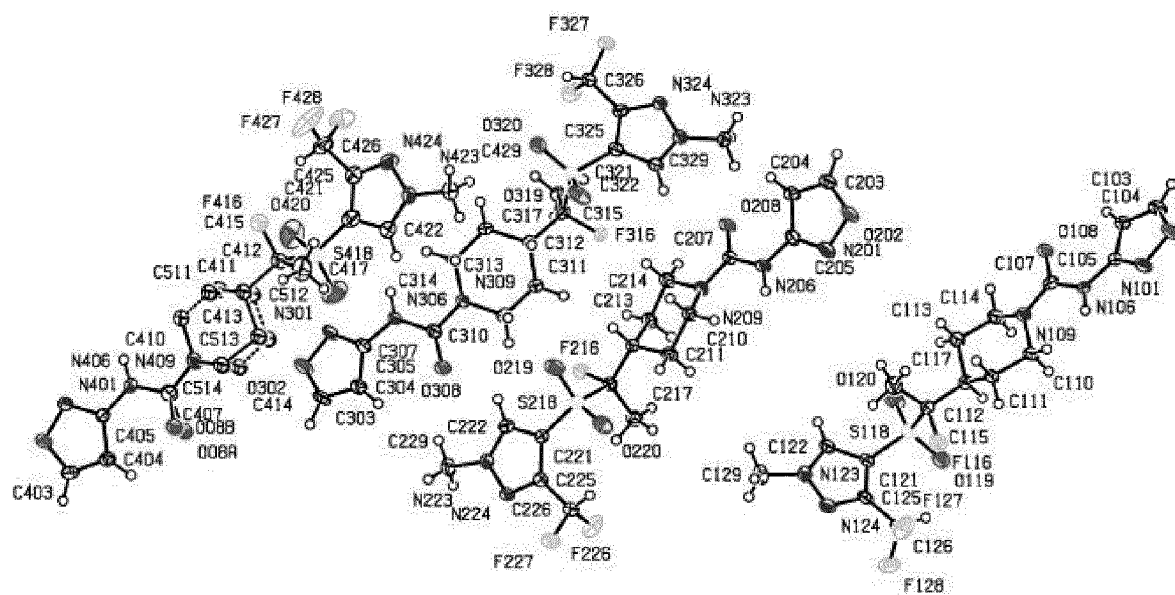
Фиг. 12В



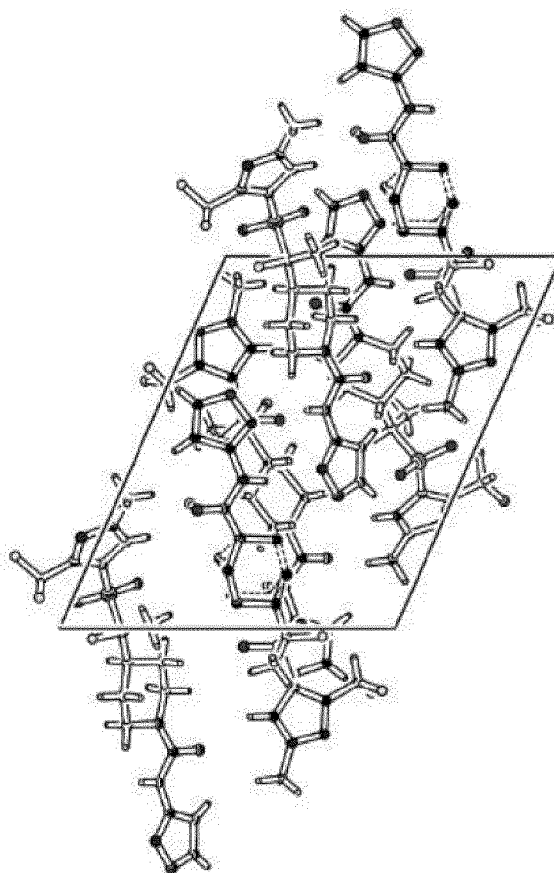
Фиг. 13А



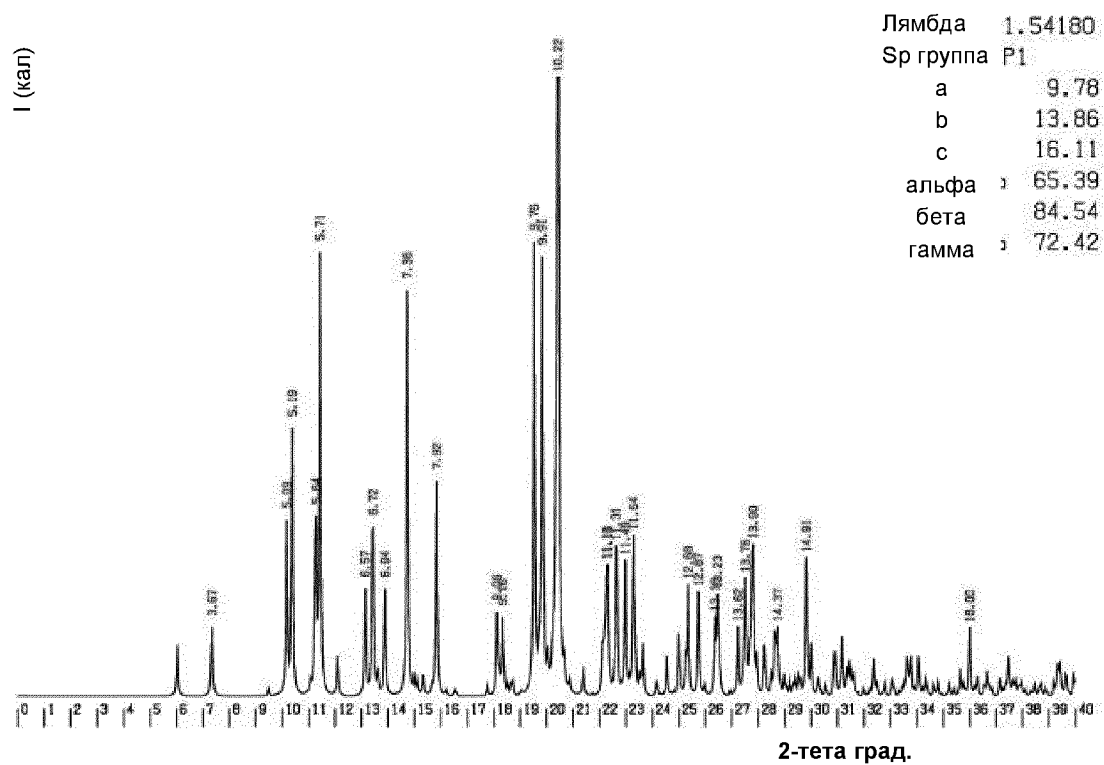
Фиг. 13В



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16