

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291085 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.29

(51) Int. Cl. C07D 217/04 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.09

(54) ТВЕРДЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

(31) 62/913,574

(32) 2019.10.10

(33) US

(86) PCT/US2020/055129

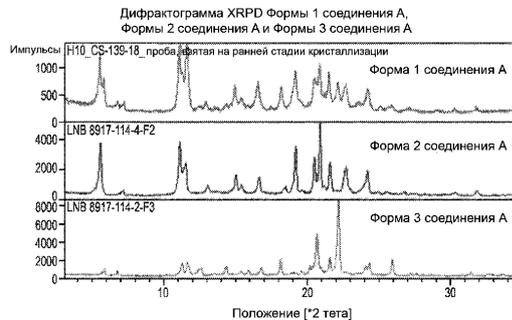
(87) WO 2021/072307 2021.04.15

(71) Заявитель:
КСЕНОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНК. (СА)

(72) Изобретатель:
Бичлер Пол Роберт, Кадье Жан-
Жак А., Тэнди Мэттью Дэвид, Битч
Грегори Н. (СА)

(74) Представитель:
Фелицына С.Б. (РУ)

(57) В изобретении предложены твердые формы селективного модулятора калиевых каналов и фармацевтические композиции, содержащие эти твердые кристаллические формы и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, а также способы получения и применения этих твердых форм и их фармацевтических композиций.



202291085

A1

A1

202291085

ТВЕРДЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ СЕЛЕКТИВНОГО МОДУЛЯТОРА КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Область техники

Настоящее изобретение касается твердых кристаллических форм селективного модулятора калиевых каналов и фармацевтических композиций, содержащих эти твердые формы и фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, а также способов получения этих твердых форм и фармацевтических композиций. Эти твердые кристаллические формы и их фармацевтические композиции могут применяться в лечении судорожного расстройства у млекопитающих, в частности у людей.

Предшествующий уровень техники

Эпилепсия является распространенным неврологическим заболеванием, затрагивающим в среднем по всему миру 0,7% населения (50 миллионов человек) (см. Hirtz, D. et al., *Neurology*. (2007), 68:326-337). Она характеризуется аномальной электрической активностью в мозге, что приводит к возникновению судорожного расстройства. Пациенты с эпилепсией имеют повышенный риск смерти по сравнению с остальным населением, главным образом вследствие этиологии этого заболевания. Однако у пациентов с неконтролируемой эпилепсией наибольшим риском смерти, связанной с судорожными расстройствами, является синдром внезапной смерти при эпилепсии (SUDEP) (см. Hirtz, N. et al., *Epilepsy and Behavior* (2007), 10:363-376. Пациенты, которые участвуют в клинических испытаниях экспериментальных противоэпилептических лекарств (ПЭЛ), обычно страдают эпилепсией в течение более 10 лет и безрезультатно проходили несколько курсов ПЭЛ-терапии.

N-[4-(6-Фтор-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-2,6-диметилфенил]-3,3-диметилбутанамид (именуется в настоящем тексте “соединение А”) представляет собой малую молекулу, разрабатываемую в настоящее время для лечения судорожного расстройства. Соединение А и ее применение в качестве модулятора калиевых потенциалуправляемых каналов раскрыты в патенте США № 8 293 911 и патенте США № 8 993 593, полный текст которых включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Полиморфизм, существование разных твердых кристаллических форм одной и той же молекулы, является свойством некоторых молекул и молекулярных комплексов. Одна молекула может дать несколько полиморфов, имеющих разную кристаллическую структуру и физические свойства, такие как температура плавления, которые можно измерить с помощью ряда методов, таких как дифференциальная сканирующая

калориметрия (ДСК) или термогравиметрический анализ (ТГ), рентгеновская дифракция (XRPD или SCRXD), ИК спектроскопия (FT-IR) в области отпечатков пальцев и твердофазная ЯМР-спектроскопия (SS-ЯМР). Один или больше из этих методов можно использовать для различения разных полиморфных форм молекулы.

Открытие новых твердых кристаллических форм фармацевтического продукта может привести к получению веществ, имеющих желаемые технологические свойства, такие как легкость обращения, легкость переработки, стабильность при хранении, легкость очистки или желаемая промежуточная кристаллическая форма, которая облегчает превращение в другие полиморфные формы. Новые твердые кристаллические формы фармацевтически применимого соединения могут также дать возможность улучшить характеристики эффективности фармацевтического продукта. Это расширяет спектр материалов, которые доступны разработчику для оптимизации препаратов, например, для разработки продуктов с разными свойствами, например, разной формой кристаллов, более высокой кристаллическостью или полиморфной стабильностью, которые могут обеспечить более предпочтительные технологические характеристики, улучшенный профиль растворимости или увеличенный срок годности (химическая/физическая стабильность).

Соответственно, есть потребность в изучении и разработке твердых кристаллических форм соединения А, особенно для применения в терапии, например, в лечении судорожных расстройств.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение в целом касается твердых форм соединения А, в частности твердых кристаллических форм, способов их получения, фармацевтических композиций, содержащих эти формы, и способов применения этих твердых форм и их фармацевтических композиций.

Соответственно, В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 1 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 2 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 3 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 4 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 5 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 6 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 7 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 8 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 9 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 10 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 11 соединения А.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается смеси двух или больше кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем тексте (например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11), практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество кристаллической формы соединения А.

описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество твердой формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется Форма 7 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется форма 8 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется форма 9 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется форма 10 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество кристаллической формы соединения А, которая в настоящем тексте именуется форма 11 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и терапевтически эффективное количество смеси двух или больше кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем тексте.

лечения судорожного расстройства у человека, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества формы 7 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте, человеку, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения судорожного расстройства у человека, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества формы 8 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте, человеку, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения судорожного расстройства у человека, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества формы 9 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте, человеку, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения судорожного расстройства у человека, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества формы 10 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте, человеку, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения судорожного расстройства у человека, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества формы 11 соединения А, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте, человеку, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способа лечения судорожного расстройства у человека, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества смеси двух или больше кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем тексте, человеку, нуждающемуся в этом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается применения любой из кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем тексте, для приготовления фармацевтических композиций, содержащих кристаллическую форму соединения А, описанную в настоящем тексте, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способов получения кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем тексте.

настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способа получения формы 10 соединения А, описанной в настоящем тексте, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способа получения формы 11 соединения А, описанной в настоящем тексте, необязательно практически не содержащей никакой другой твердой формы соединения А, описанной в настоящем тексте.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается способа приготовления указанных выше фармацевтических композиций, содержащих любые из кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем тексте, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте осуществления данный способ включает комбинирование любой из кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем тексте, с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается применения любой из кристаллических форм соединения А или фармацевтической композиции, содержащей любые из кристаллических форм соединения А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, в качестве лекарственного средства для лечения судорожного расстройства у человека.

В некоторых вариантах указанных способов и применений, одну или больше из кристаллических форм соединения А перорально вводят человеку в промежуток времени между 30 минутами до еды и 2 часами на сытый желудок, например, одну или больше кристаллических форм соединения А можно перорально вводить млекопитающему во время еды или в течение 15 минут на сытый желудок.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение касается одной или больше из кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем тексте, которые имеют обеспечивающие преимущество свойства, где указанные обеспечивающие преимущество свойства выбраны из по меньшей мере одного или больше из следующих: химическая чистота, сыпучесть, растворимость, скорость растворения, морфология или структура кристаллов, стабильность, такая как химическая стабильность, а также термическая и механическая стабильность к полиморфной конверсии, стабильность к дегидратации и/или стабильность при хранении, низкое содержание остаточного растворителя, низкая степень гигроскопичности, а также обеспечивающие преимущество

характеристики обработки и обращения, такие как прессуемость и объемная плотность.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма соединения А демонстрирует сыпучесть лучше (т.е. улучшенные реологические характеристики), чем аморфное соединение А или другая твердая кристаллическая форма соединения А.

Эти варианты осуществления более подробно описаны ниже. Ниже приведены различные литературные источники, более подробно описывающие информацию о предшествующем уровне техники, методиках, соединениях и/или композициях, и все они включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 изображена диаграмма порошкового рентгеноструктурного анализа (XRPD) формы 1 соединения А, формы 2 соединения А и формы 3 соединения А.

На фиг. 2 показаны изображения формы 1 соединения А при микроскопии в неполяризованном и поляризованном свете.

На фиг. 3 изображена термограмма формы 1 соединения А, полученная методом термогравиметрического / дифференциального термического анализа (ТГ/ДТА).

На фиг. 4 изображена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) формы 1 соединения А (первый цикл нагрева).

На фиг. 5 изображена ДСК термограмма формы 1 соединения А (цикл охлаждения).

На фиг. 6 изображена ДСК термограмма формы 1 соединения А (второй цикл нагрева).

На фиг. 7 изображен ^1H ЯМР спектр формы 1 соединения А.

На фиг. 8 изображена XRPD дифрактограмма формы 2 соединения А.

На фиг. 9 показаны изображения формы 2 соединения А при микроскопии в неполяризованном и поляризованном свете.

На фиг. 10 изображена ТГ/ДТА термограмма формы 2 соединения А.

На фиг. 11 изображена ДСК термограмма формы 2 соединения А (первый цикл нагрева).

На фиг. 12 изображена ДСК термограмма формы 2 соединения А (цикл охлаждения).

На фиг. 13 изображена ДСК термограмма формы 2 соединения А (второй цикл нагрева).

На фиг. 14 изображен ^1H ЯМР спектр формы 2 соединения А.

На фиг. 15 изображен ИК-Фурье спектр формы 2 соединения А.

На фиг. 16 изображена XRPD дифрактограмма формы 3 соединения А.

На фиг. 17 изображена XRPD дифрактограмма формы 4 соединения А.

На фиг. 18 показаны изображения формы 4 соединения А при микроскопии в неполяризованном и поляризованном свете.

На фиг. 19 изображена ТГ/ДТА термограмма формы 4 соединения А.

На фиг. 20 изображена ДСК термограмма формы 4 соединения А (первый цикл нагрева).

На фиг. 21 изображена ДСК термограмма формы 4 соединения А (цикл охлаждения).

На фиг. 22 изображена ДСК термограмма Формы 4 соединения А (второй цикл нагрева).

На фиг. 23 изображен ^1H ЯМР спектр формы 4 соединения А.

На фиг. 24 изображена ИК-Фурье спектр формы 4 соединения А.

На фиг. 25 изображена XRPD дифрактограмма формы 5 соединения А.

На фиг. 26 изображена XRPD дифрактограмма формы 6 соединения А.

На фиг. 27 изображена XRPD дифрактограмма формы 7 соединения А.

На фиг. 28 изображена XRPD дифрактограмма формы 8 соединения А.

На фиг. 29 изображена XRPD дифрактограмма формы 9 соединения А.

На фиг. 30 показаны изображения формы 9 соединения А при микроскопии в неполяризованном и поляризованном свете.

На фиг. 31 изображена ТГ/ДТА термограмма формы 9 соединения А.

На фиг. 32 изображена ДСК термограмма формы 9 соединения А (первый цикл нагрева).

На фиг. 33 изображена ДСК термограмма формы 9 соединения А (цикл охлаждения).

На фиг. 34 изображена ДСК термограмма формы 9 соединения А (второй цикл нагрева).

На фиг. 35 изображен ^1H ЯМР спектр формы 9 соединения А.

На фиг. 36 изображен ИК-Фурье спектр формы 9 соединения А.

На фиг. 37 изображена XRPD дифрактограмма формы 10 соединения А.

На фиг. 38 изображена ТГ/ДТА термограмма формы 10 соединения А.

На фиг. 39 изображена XRPD дифрактограмма формы 11 соединения А.

На фиг. 40 показаны изображения формы 11 соединения А при микроскопии в неполяризованном и поляризованном свете.

На фиг. 41 изображена ТГ/ДТА термограмма формы 11 соединения А.

На фиг. 42 изображена ДСК термограмма формы 11 соединения А (первый цикл

нагрева).

На фиг. 43 изображена ДСК термограмма формы 11 соединения А (цикл охлаждения).

На фиг. 44 изображена ДСК термограмма формы 11 соединения А (второй цикл нагрева).

На фиг. 45 изображен ^1H ЯМР спектр формы 11 соединения А.

На фиг. 46 изображен ИК-Фурье спектр формы 11 соединения А.

Подробное описание изобретения

В следующем далее описании даются некоторые специфические детали для более полного понимания различных вариантов осуществления. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что настоящее изобретение может быть реализовано без этих деталей. В других случаях хорошо известные структуры не были показаны или описаны подробно, чтобы избежать ненужного затруднения описания вариантов осуществления. Если иное не следует явным образом из контекста, в описании и формуле изобретения термин «включать» и его вариации, такие как «включает» и «включая», применяется в открытом, неисключающем значении, то есть в смысле «включая, но не ограничиваясь только перечисленным». Кроме того, используемые заголовки служат исключительно для удобства и не интерпретируют объем или смысл заявленного описания.

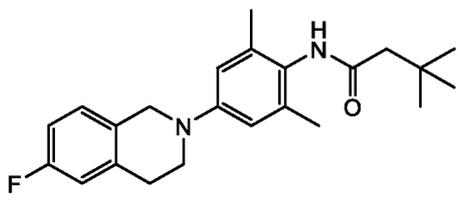
Использование в настоящем описании изобретения выражения «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный отличительный признак, структура или характеристика, описанная в связке с данным вариантом осуществления, включена по меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, выражения «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления», появляющиеся в различных местах настоящего описания изобретения, необязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, определенные отличительные признаки, структуры и характеристики можно комбинировать любым подходящим образом в одном или больше вариантах осуществления. Также, при использовании в описании изобретения и формуле изобретения, единственное число включает допустимость множества указываемых объектов, если из контекста явным образом не следует обратное. Также следует отметить, что термин «или» в целом используется в смысле, включающем «и/или», если из контекста явным образом не следует обратное. Кроме того, термин «примерно» или «около» при использовании в настоящем тексте означает $\pm 20\%$ от указанного значения, и в более специфических вариантах осуществления он означает $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$ или $\pm 1\%$ от указанного

значения.

Определения

При использовании в описания изобретения и формуле изобретения, если не указано иное, перечисленные ниже термины и сокращения имеют указанные значения:

При использовании в настоящем тексте, «соединение А» означает соединение, имеющее следующую химическую структуру:



и химическое название N-(4-(6-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2,6-диметилфенил)-3,3-диметилбутанамид. Получение соединения А и его применение в качестве селективного модулятора калиевых каналов, в частности в качестве вещества, открывающего Kv7.2/Kv7.3 (KCNQ2/3) каналы, описано в патенте США № 8 293 911 и патенте США № 8 993 593. Механизм действия соединения А отличается от большинства известных ПЭЛ тем, что он включает усиление действия или усиленное открытие калиевых потенциалуправляемых каналов Kv7.2 и Kv7.3 (Kv7.2/Kv7.3), которые играют важную роль в управлении нейрональной возбудимостью. Соединение А используется в способах применения, описанных в настоящем тексте.

Для твердой формы соединения А, например кристаллической формы, в настоящем тексте может быть указано, что она охарактеризована графическими данными «главным образом изображенными на» фигуре. Такие данные включают, например, дифрактограммы порошкового рентгеноструктурного анализа, ДСК-термограммы или ЯМР-спектры. В данной области техники хорошо известно, что такие графические данные потенциально дают дополнительную техническую информацию для дополнительной характеристики твердой формы (так называемые «отпечатки пальцев»), которые необязательно могут быть описаны только числовыми значениями или положениями пиков. В любом случае, специалисту в данной области техники будет понятно, что такие графические представления данных могут иметь небольшие вариации, например, в относительных интенсивностях пиков и положениях пиков, вследствие различных факторов, таких как (но не ограничиваясь только ими) вариации в ответе прибора и различия в концентрации и чистоте образца, которые хорошо известны специалистам в данной области. В любом случае специалист в данной области техники может легко сравнить графические данные на фигурах в данном документе с графическими данными, полученными для неизвестной кристаллической формы, и понять – являются ли эти два

набора графических данных характеризующими одну и ту же кристаллическую форму или две разных кристаллических формы. Поэтому твердая форма соединения А, для которой в настоящем документе указано, что она охарактеризована графическими данными «изображенными на» или «главным образом изображенными на» фигуре, включает любые твердые формы соединения А, охарактеризованные графическими данными, имеющими такие хорошо известные специалистам в данной области техники мелкие вариации по сравнению с этой фигурой.

При использовании в настоящем тексте, термины «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 1 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 1 соединения А», «форма 1 соединения А» или «форма 1» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 1.

При использовании в настоящем документе, термины «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 2 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 2 соединения А», «форма 2 соединения А» или «форма 2» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 8.

При использовании в настоящем документе, термины «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 3 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 3 соединения А», «форма 3 соединения А» или «форма 3» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 16.

При использовании в настоящем документе, «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 4 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 4 соединения А», «форма 4 соединения А» или «форма 4» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 17.

При использовании в настоящем документе, термины «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 5 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 5 соединения А», «форма 5 соединения А» или «форма 5» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в

композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 25.

При использовании в настоящем документе, термины «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 6 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 6 соединения А», «форма 6 соединения А» или «форма 6» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 26.

При использовании в настоящем документе, термины «твердая форма соединения А, обозначенная как Форма 7 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется Формой 7 соединения А», «форма 7 соединения А» или «форма 7» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 27.

При использовании в настоящем документе, термины «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 8 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 8 соединения А», «форма 8 соединения А» или «форма 8» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 28.

При использовании в настоящем документе, «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 9 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 9 соединения А», «форма 9 соединения А» или «форма 9» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 29.

При использовании в настоящем документе, термины «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 10 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 10 соединения А», «форма 10 соединения А» или «форма 10» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 37.

При использовании в настоящем документе, «твердая форма соединения А, обозначенная как форма 11 соединения А», «твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 11 соединения А», «форма 11 соединения А»

или «форма 11» означают твердую форму соединения А, которую можно идентифицировать в композиции по пикам в диаграмме порошкового рентгеноструктурного анализа, изображенной на фиг. 39.

«AUC» (area under concentration) означает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени. AUC отражает актуальное системное воздействие твердой формы соединения А после внесосудистого введения дозы твердой формы соединения А и выражается в часах, помноженных на концентрацию твердой формы соединения А в плазме крови. В настоящей заявке, AUC выражается в часах, помноженных на нг/мл.

«AUC_{inf}» означает AUC от времени 0 до бесконечности.

«AUC_{infobs}» означает наблюдаемую AUC от времени 0 до бесконечности.

«AUC_{посл}» означает AUC от времени 0 до последней детектируемой концентрации в плазме крови.

«%AUC_{экт}» означает AUC, экстраполированную от времени 0 до бесконечности как процент от общей AUC.

«Биодоступность» означает скорость и полноту, с которой твердая форма соединения А всасывается и становится системно доступной для дальнейшего распределения до места действия.

«C_{макс}» означает максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме крови.

«ч» означает час или часы.

«Пища с высоким содержанием жира» означает любой пищевой продукт, твердый или жидкий, в котором примерно 50 процентов общей калорийности приходится на жир.

«Высококалорийная пища» означает любую пищу, содержащую примерно 800 – 1000 калорий. Типичная высококалорийная пища с высоким содержанием жира должна содержать примерно 150, 250 и 500-600 калорий в белках, углеводах и жирах, соответственно.

При использовании в настоящем документе, термин «высокорастворимая» в отношении твердых форм соединения А соответствует твердой форме соединения А, имеющей растворимость выше 100 мг/мл при комнатной температуре. В одном варианте осуществления твердые формы соединения А высокорастворимы в растворителях, таких как 1,4-диоксан, 1-бутанол, 1-пропанол, ацетон, анизол, хлороформ, циклогексанон, дихлорметан, диметилсульфоксид, этанол, этилацетат, 2-пропанол, метилэтилкетон, N-метил-2-пирролидон, тетрагидрофуран и тетрагидрофуран/вода (99:1 об/об).

О процессе или стадии в настоящем документе может быть сказано, что он/она проводится «в течение ночи». Это означает интервал времени, например, для процесса

или стадии, который приходится на ночь, когда за процессом или стадией не ведётся активного наблюдения. Этот интервал времени составляет от примерно 8 до примерно 20 часов, или примерно 10-18 часов, или в типичном случае примерно 16 часов.

Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает (но не ограничивается только ими) любой носитель, вспомогательное вещество, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель, усилитель запаха, поверхностно-активное вещество, увлажняющее средство, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, которые приемлемы для введения людям или домашним животным.

Когда про смесь, такую как твердая форма соединения А и растворитель, в настоящей заявке говорится, что она находится при «комнатной температуре» или что ее доводят до «комнатной температуры» (часто сокращенно обозначается «RT»), это означает, что температура объекта или смеси близка или такая же, как у окружающего пространства, например, в комнате или в вытяжном шкафу, в которых находится данный объект или смесь. В типичном случае комнатная температура составляет от примерно 20°C до примерно 30°C, или от примерно 22°C до примерно 27°C, или примерно 25°C.

«SD» означает «стандартное отклонение».

Термин «судорожные расстройства» означает судороги и нарушения, ассоциированные с судорогами, такие как парциальные (фокальные) припадки, начинающиеся в одной области головного мозга, светочувствительная эпилепсия, самопроизвольный обморок, фармакорезистентная эпилепсия, синдром Ангельмана, доброкачественная детская эпилепсия, CDKL5 нарушение, детская и ювенильная абсансная эпилепсия, синдром Драве, эпилепсия лобной доли, синдром дефицита Glut1, гипоталамическая гамартома, инфантильные спазмы/синдром Веста, ювенильная миоклоническая эпилепсия, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто (СЛГ), эпилепсия с миоклоническими абсансами, синдром Отахара, синдром Панайотопулоса, PCDH19 эпилепсия, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, синдром Расмуссена, синдром кольцевой 20 хромосомы, рефлекторная эпилепсия, височная эпилепсия, болезнь Лафора, нейрокутанный синдром, комплекс туберозного склероза, эпилептическая энцефалопатия раннего младенческого возраста, эпилептическая энцефалопатия с ранним началом, генерализованная эпилепсия с генерализованными судорожными расстройствами + синдром Ретта, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксия, гипотония и приступообразная дискинезия. В частных вариантах осуществления, термин «судорожное расстройство» означает фокальную эпилепсию с припадками, начинающимися в одной части головного мозга, известную также как парциальную

локализованную (фокальную) эпилепсию.

При использовании в настоящем документе, выражение «практически не содержит» в отношении твердой формы соединения А означает, что твердая форма по настоящему изобретению содержит 20% (вес/вес) или меньше любых других твердых форм соединения А или указанной твердой формы соединения А.

« $t_{1/2,z}$ » означает конечный период полувыведения твердой формы соединения А из плазмы (т.е. время, необходимое для снижения концентрации твердой формы соединения А наполовину во время конечной фазы выведения).

« T_{max} » означает время до достижения максимальной (пиковой) концентрации в плазме крови после внесосудистого введения твердой формы соединения А.

«Терапевтически эффективное количество» при использовании в настоящем документе означает количество твердой формы соединения А, достаточное для лечения указанного заболевания, нарушения или патологического состояния, или для достижения заявленного эффекта, включая облегчение степени тяжести или предотвращение заболевания, нарушения или состояния, или одного или больше механизмов, лежащих в основе указанных заболевания, нарушения или состояния. В частных вариантах осуществления, когда твердую форму соединения А вводят для лечения судорожного расстройства, терапевтически эффективное количество означает диапазон количества твердой формы соединения А, который при введении человеку излечивает, облегчает степень тяжести или предотвращает судорожное расстройство у человека, или демонстрирует детектируемый терапевтический или профилактический эффект у человека, страдающего судорожным расстройством. Эффект определяют, например, по уменьшению судорог (частоты появления) или силы судорог (качество). Точное терапевтически эффективное количество для конкретного человека зависит от веса тела человека и состояния его здоровья, природы и степени тяжести судорожного расстройства, наличия сопутствующей лекарственной терапии и других варьирующихся факторов, известных специалисту в данной области. Терапевтически эффективное количество для конкретной ситуации можно определить рутинными экспериментами, которые находятся в рамках знаний и умений лечащего врача.

Термин «лечение» при использовании в настоящем документе означает терапевтические применения, связанные с введением твердой формы соединения А, которые облегчают или предотвращают появление указанного заболевания, нарушения или состояния, включая замедление или остановку развития заболевания, нарушения или состояния, или одного или больше механизмов, лежащих в их основе. В частных вариантах осуществления, когда твердую форму соединения А вводят для лечения

судорожного расстройства, лечение означает терапевтическое применение с целью замедлить или остановить развитие судорожного расстройства, профилактическое применение для предотвращения развития судорожного расстройства и/или обращения развития судорожного расстройства. Обращение развития судорожного расстройства отличается от терапевтического применения, которое замедляет или останавливает судорожное расстройство, тем, что при обращении не только полностью останавливается развитие судорожного расстройства, но работа клеток в какой-то мере приближается к нормальному состоянию, которое наблюдалось бы в отсутствие судорожного расстройства.

«Во время еды» («на сытый желудок») означает состояние, достигающееся при употреблении еды в период времени между примерно 4 часами до перорального введения эффективного количества (например, находящегося в интервале терапевтически эффективных дозировок) твердой формы соединения А и примерно 4 часами после введения твердой формы соединения А. Пища может быть твердой, жидкой или смесью твердой и жидкой пищи с достаточным объемом и содержанием жира, которая растворяется и всасывается в желудке не быстро. В некоторых случаях, пищей является еда, такая как завтрак, обед, ужин или, альтернативно, детское питание (например, искусственная смесь или грудное молоко). Терапевтически эффективное количество твердой формы соединения А может перорально вводиться субъекту, например, в интервале между примерно 30 минутами до и примерно 2 часами на сытый желудок, наиболее предпочтительно однократную дозу твердой формы соединения А перорально вводят во время еды или в течение 15 минут на сытый желудок. Такой «эффект приема пищи», связанный с введением соединения А человеку во время еды, можно найти в заявке на патент США № 2019-0343823, полное содержание которой включено в настоящий текст посредством ссылки.

«Натошак» означает состояние, достигающееся при отсутствии еды в интервал времени между по меньшей мере 4 часами до перорального введения терапевтически эффективного количества твердой формы соединения А и примерно 4 часами после введения твердой формы соединения А.

При использовании в настоящем документе, термин «в вакууме» означает давление ниже, чем атмосферное.

Количество растворителя, использующегося в химическом процессе, например, в реакции или при кристаллизации, может в настоящем документе обозначаться числом «объемов». Например, может быть указано, что вещество суспендируют в 10 объемах (или 10 об.) растворителя. В данном документе это выражение означает число миллилитров

растворителя на грамм суспендируемого вещества, например, суспендирование 5 грамм вещества в 10 объемах растворителя означает, что растворитель используется в количестве 10 миллилитров растворителя на грамм суспендируемого вещества, в этом примере – 50 мл растворителя. В другом контексте, термин «об/об» может использоваться для указания числа объемов растворителя, которое добавляют в жидкую смесь, относительно объема этой смеси. Например, добавление растворителя X (1,5 об/об) в 100 мл реакционной смеси означает, что добавляют 150 мл растворителя X.

Варианты осуществления

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А (например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11) содержит 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше любых других твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А (например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11) содержит от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) любых других твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А

(например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11) содержит от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) любых других твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А (например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11) содержит от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) любых других твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А (например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11) содержит от 0,1% до 5% (масс/масс), от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) любых других твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения.

Смеси формы 1 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 1 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10%

(масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 1 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 1 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 2

соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 1 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 1 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 1 соединения А.

Смеси формы 2 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 2 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19%

(масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 2 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 2 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15%

(масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 2 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 2 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 2

соединения А.

Смеси формы 3 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 3 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 3 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 3 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15%

(масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 3 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 3 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая форма соединения А содержит по

меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 3 соединения А.

Смеси формы 4 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 4 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 4 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 4 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 4 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 4 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А,

форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 4 соединения А.

Смеси формы 5 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 5 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 5 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А,

описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 5 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 5 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 5 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм

соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 5 соединения А.

Смеси формы 6 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 6 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 6 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20%

(масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 6 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 6 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 6 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до

5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 6 соединения А.

Смеси формы 7 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 1 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 7 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20%

(масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 7 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 7 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11

соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 7 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 7 соединения А.

Смеси формы 8 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 8 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 8 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 8 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 8 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или

определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 8 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 8 соединения А.

Смеси формы 9 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 9 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения

А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 9 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 9 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 9 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10%

(масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 9 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 10 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 9 соединения А.

Смеси формы 10 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 10 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16% (масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4%

(масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 6 соединения А, форма 9 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 10 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 10 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8

соединения А, форма 9 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 10 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 10 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А или форма 11 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 10 соединения А.

Смеси формы 11 соединения А

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 11 соединения А и 20% (масс/масс) или меньше, 19% (масс/масс) или меньше, 18% (масс/масс) или меньше, 17% (масс/масс) или меньше, 16%

(масс/масс) или меньше, 15% (масс/масс) или меньше, 14% (масс/масс) или меньше, 13% (масс/масс) или меньше, 12% (масс/масс) или меньше, 11% (масс/масс) или меньше, 10% (масс/масс) или меньше, 9% (масс/масс) или меньше, 8% (масс/масс) или меньше, 7% (масс/масс) или меньше, 6% (масс/масс) или меньше, 5% (масс/масс) или меньше, 4% (масс/масс) или меньше, 3% (масс/масс) или меньше, 2% (масс/масс) или меньше, 1% (масс/масс) или меньше, 0,5% (масс/масс) или меньше, или 0,2% (масс/масс) или меньше суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А или форма 10 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 11 соединения А и от 0,1% до 20% (масс/масс), от 0,2% до 20% (масс/масс), от 0,5% до 20% (масс/масс), от 1% до 20% (масс/масс), от 2% до 20% (масс/масс), от 3% до 20% (масс/масс), от 4% до 20% (масс/масс), от 5% до 20% (масс/масс), от 6% до 20% (масс/масс), от 7% до 20% (масс/масс), от 8% до 20% (масс/масс), от 9% до 20% (масс/масс), от 10% до 20% (масс/масс), от 11% до 20% (масс/масс), от 12% до 20% (масс/масс), от 13% до 20% (масс/масс), от 14% до 20% (масс/масс), от 15% до 20% (масс/масс), от 16% до 20% (масс/масс), от 17% до 20% (масс/масс), от 18% до 20% (масс/масс) или от 19% до 20% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А или форма 10 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 11 соединения А и от 0,1% до 15% (масс/масс), от 0,2% до 15% (масс/масс), от 0,5% до 15% (масс/масс), от 1% до 15% (масс/масс), от 2% до 15% (масс/масс), от 3% до 15% (масс/масс), от 4% до 15% (масс/масс), от 5% до 15% (масс/масс), от 6% до 15% (масс/масс), от 7% до 15% (масс/масс), от 8% до 15% (масс/масс), от 9% до 15% (масс/масс), от 10% до 15% (масс/масс), от 11% до 15% (масс/масс), от 12% до 15% (масс/масс), от 13% до 15% (масс/масс) или от 14% до 15% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А,

описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А, или их комбинации.

В частных вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 11 соединения А и от 0,1% до 10% (масс/масс), от 0,2% до 10% (масс/масс), от 0,5% до 10% (масс/масс), от 1% до 10% (масс/масс), от 2% до 10% (масс/масс), от 3% до 10% (масс/масс), от 4% до 10% (масс/масс), от 5% до 10% (масс/масс), от 6% до 10% (масс/масс), от 7% до 10% (масс/масс), от 8% до 10% (масс/масс) или от 9% до 10% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А, или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит форму 11 соединения А и от 0,2% до 5% (масс/масс), от 0,3% до 5% (масс/масс), от 0,4% до 5% (масс/масс), от 0,5% до 5% (масс/масс), от 0,7% до 5% (масс/масс), от 0,8% до 5% (масс/масс), от 1% до 5% (масс/масс), от 1,5% до 5% (масс/масс), от 2% до 5% (масс/масс), от 2,5% до 5% (масс/масс), от 3% до 5% (масс/масс) или от 4% до 5% (масс/масс) суммарно всех остальных твердых кристаллических форм соединения А, описанных в настоящем изобретении, или определенной твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем описании изобретения, такой как форма 1 соединения А, форма 2 соединения А, форма 3 соединения А, форма 4 соединения А, форма 5 соединения А, форма 6 соединения А, форма 7 соединения А, форма 8 соединения А, форма 9 соединения А, форма 10 соединения А, или их комбинации.

В других вариантах осуществления, твердая кристаллическая форма соединения А содержит по меньшей мере 25% (масс/масс), по меньшей мере 50% (масс/масс), по меньшей мере 75% (масс/масс), по меньшей мере 80% (масс/масс), по меньшей мере 85% (масс/масс), по меньшей мере 90% (масс/масс), по меньшей мере 95% (масс/масс), по меньшей мере 98% (масс/масс) или по меньшей мере 99% (масс/масс) формы 11 соединения А.

Способы лечения с применением твердых форм соединения А

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается способа лечения заболевания, нарушения или патологического состояния, ассоциированного с дисфункцией Kv7 калиевых каналов у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение человеку терапевтически эффективного количества твердой формы, такой как кристаллическая форма, соединения А. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с дисфункцией Kv7 калиевых каналов, представляет собой судорожное расстройство, такое как фокальная начальная эпилепсия. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения для применения в лечении заболевания, нарушения или патологического состояния, ассоциированного с дисфункцией Kv7 калиевых каналов у человека, нуждающегося в этом, где соединение представляет собой твердую форму соединения А, и терапевтически эффективное количество соединения перорально вводится человеку. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, нарушение или патологическое состояние, ассоциированное с дисфункцией Kv7 калиевых каналов, представляет собой судорожное расстройство, такое как фокальная эпилепсия с припадками, начинающимися в одной части головного мозга, начинающаяся в одной области головного мозга. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В вариантах осуществления, касающихся заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с дисфункцией Kv7 калиевых каналов, в некоторых случаях способ по настоящему изобретению усиливает открытие Kv7 калиевых каналов, например, одного или больше из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5. В некоторых вариантах осуществления, способ или применение по настоящему изобретению обладают селективностью в усилении открытия Kv7 калиевых каналов, выбранных из одного или больше из Kv7.2, Kv7.3, Kv7.4 и Kv7.5, относительно Kv7.1. В некоторых вариантах осуществления, способ или применение по настоящему изобретению обладают селективностью в отношении Kv7.2, необязательно по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления, способ или применение по настоящему изобретению обладают селективностью в отношении Kv7.3, необязательно по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления, способ или применение по настоящему изобретению обладают селективностью в отношении

Kv7.4, необязательно по сравнению с Kv7.1. В других вариантах осуществления, способ или применение по настоящему изобретению обладают селективностью в отношении Kv7.5, необязательно по сравнению с Kv7.1. В частных вариантах осуществления, способ или применение по настоящему изобретению обладают селективностью в отношении Kv7.2 и Kv7.3, необязательно по сравнению с Kv7.1.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ лечения судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение определенного количества твердой формы соединения А человеку, где количество твердой формы соединения А достаточно для лечения судорожного расстройства у человека. В частных вариантах осуществления, количество достаточно для уменьшения степени тяжести судорожного расстройства, частоты появления судорожного расстройства или для достижения обеих этих целей. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описано соединение для применения в лечении судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, где соединение представляет собой твердую форму соединения А, и соединение перорально вводится человеку. В частных вариантах осуществления количество достаточно для уменьшения степени тяжести судорожного расстройства, частоты появления судорожного расстройства или для достижения обеих этих целей. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ лечения судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение определенного количества твердой формы соединения А человеку, где количество твердой формы соединения А составляет от 2 до 200 мг. В частных вариантах осуществления, перорально вводится 2 - 200 мг формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11 соединения А.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается способа лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с дисфункцией Kv7 калиевых каналов у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение терапевтически эффективного количества твердой формы соединения А человеку на сытый желудок. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с дисфункцией Kv7 калиевых каналов, представляет собой

судорожное расстройство, такое как фокальная эпилепсия с припадками, начинающимися в одной части головного мозга. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В частных вариантах осуществления, настоящее изобретение касается способа лечения заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с дисфункцией Kv7 калиевых каналов у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение терапевтически эффективного количества твердой формы соединения А человеку в интервале времени от 30 минут до еды до 2 часов на сытый желудок. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с дисфункцией Kv7 калиевых каналов, представляет собой судорожное расстройство, такое как фокальная эпилепсия с припадками, начинающимися в одной части головного мозга. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения для применения в лечении заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с дисфункцией Kv7 калиевых каналов у человека, нуждающегося в этом, где соединение представляет собой твердую форму соединения А, и терапевтически эффективное количество данного соединения перорально вводится человеку на сытый желудок. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с дисфункцией Kv7 калиевых каналов, представляет собой судорожное расстройство, такое как фокальная эпилепсия. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В частных вариантах осуществления, настоящее изобретение касается соединения для применения в лечении заболевания, нарушения или состояния, ассоциированного с дисфункцией Kv7 калиевых каналов у человека, нуждающегося в этом, где соединение представляет собой твердую форму соединения А, и терапевтически эффективное количество соединения перорально вводится человеку в интервале времени от 30 минут до еды до 2 часов на сытый желудок. В некоторых вариантах осуществления, заболевание, нарушение или состояние, ассоциированное с дисфункцией Kv7 калиевых каналов, представляет собой судорожное расстройство, такое как фокальная эпилепсия с припадками, начинающимися в одной части головного мозга. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2,

форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ лечения судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение определенного количества твердой формы соединения А человеку на сытый желудок, где количество соединения А достаточно для лечения судорожного расстройства у человека. В частных вариантах осуществления, указанное количество достаточно для уменьшения степени тяжести судорожного расстройства, частоты появления судорожного расстройства или для достижения обеих этих целей. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описано соединение для применения в лечении судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, где соединение представляет собой твердую форму соединения А, и соединение перорально на сытый желудок. В частных вариантах осуществления, количество достаточно для уменьшения степени тяжести судорожного расстройства, частоты появления судорожного расстройства или для достижения обеих этих целей. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ лечения судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение определенного количества твердой формы соединения А человеку в интервале времени от 30 минут до еды до 2 часов на сытый желудок, где количество твердой формы соединения А достаточно для лечения судорожного расстройства у человека. В частных вариантах осуществления, количество достаточно для уменьшения степени тяжести судорожного расстройства, частоты появления судорожного расстройства или для достижения обеих этих целей. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описано соединение для применения в лечении судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, где соединение представляет собой твердую форму соединения А, и соединение перорально вводится человеку в интервале времени от 30 минут до еды до 2 часов на сытый желудок. В частных вариантах осуществления, указанное количество достаточно для уменьшения степени тяжести судорожного расстройства, частоты появления

судорожного расстройства или для достижения обеих этих целей. В частных вариантах осуществления, твердая форма соединения А представляет собой форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ лечения судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение определенного количества твердой формы соединения А человеку на сытый желудок, где количество твердой формы соединения А составляет от 2 до 200 мг. В частных вариантах осуществления, перорально вводится 2 - 200 мг формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ лечения судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, включающий пероральное введение человеку определенного количества твердой формы соединения А в интервале времени от 30 минут до еды до 2 часов на сытый желудок, где количество твердой формы соединения А составляет от 2 до 200 мг. В частных вариантах осуществления, перорально вводится 2 - 200 мг формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ увеличения одного или больше из следующих параметров: $C_{\text{макс}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{макс}}$ или $t^{1/2}_{\lambda z}$ твердой формы соединения А (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11) у человека, которому перорально вводится твердая форма соединения А, включающий пероральное введение определенного количества твердой формы соединения А человеку на сытый желудок. В частных вариантах осуществления, данный способ увеличивает один или больше из следующих параметров: $C_{\text{макс}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{макс}}$ или $t^{1/2}_{\lambda z}$, в сравнении с введением человеку такого же количества твердой формы соединения А перорально натощак.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ увеличения одного или больше из следующих параметров: $C_{\text{макс}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{макс}}$ или $t^{1/2}_{\lambda z}$ твердой формы соединения А (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11) у человека, которому перорально вводится твердая форма соединения А, включающий пероральное введение определенного количества твердой формы соединения А человеку в интервале времени от 30 минут до еды до 2 часов на сытый желудок. В частных вариантах осуществления, данный способ увеличивает один или больше из следующих параметров: $C_{\text{макс}}$, AUC_{inf} , $T_{\text{макс}}$ или $t^{1/2}_{\lambda z}$ твердой формы соединения А, в сравнении с введением человеку такого же

количества твердой формы соединения А перорально натошак.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ перорального введения твердой формы соединения А (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11) человеку, нуждающемуся в этом, включающий пероральное введение твердой формы соединения А человеку на сытый желудок. В частных вариантах осуществления, данный способ увеличивает один или больше из следующих параметров: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t'_{1/2z}$ твердой формы соединения А, в сравнении с введением человеку такого же количества твердой формы соединения А перорально натошак.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ перорального введения твердой формы соединения А (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11) человеку, нуждающемуся в этом, включающий пероральное введение твердой формы соединения А человеку в интервале времени от 30 минут до еды до 2 часов на сытый желудок. В частных вариантах осуществления, данный способ увеличивает один или больше из следующих параметров: C_{\max} , AUC_{inf} , T_{\max} или $t'_{1/2z}$ твердой формы соединения А, в сравнении с введением человеку такого же количества твердой формы соединения А перорально натошак.

В одном варианте осуществления твердая форма соединения А (например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11) выпускается в единичной дозированной форме, подходящей для перорального введения. Соединение А содержится в единичной дозированной форме в количестве от примерно 0,05 мг/кг до примерно 2,0 мг/кг. Более конкретные репрезентативные количества равны 0,05 мг/кг, 0,10 мг/кг, 0,20 мг/кг, 0,30 мг/кг, 0,40 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,80 мг/кг, 0,90 мг/кг, 1,0 мг/кг, 1,1 мг/кг, 1,2 мг/кг, 1,3 мг/кг, 1,4 мг/кг, 1,5 мг/кг, 1,6 мг/кг, 1,7 мг/кг, 1,8 мг/кг, 1,9 мг/кг и 2,0 мг/кг. В некоторых аспектах, указанный способ включает пероральное введение 0,1-1,0 мг/кг твердой формы соединения А. В некоторых аспектах, указанный способ включает пероральное введение 0,2-0,5 мг/кг твердой формы соединения А.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе способы и применения, такие как способ или применение в лечении судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, согласно описанным в настоящем документе способам и применениям, осуществляются путем перорального введения 2 - 200 мг твердой формы соединения А (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11). Например,

примерно 177 мг, примерно 178 мг, примерно 179 мг, примерно 180 мг, примерно 181 мг, примерно 182 мг, примерно 183 мг, примерно 184 мг, примерно 185 мг, примерно 186 мг, примерно 187 мг, примерно 188 мг, примерно 189 мг, примерно 190 мг, примерно 191 мг, примерно 192 мг, примерно 193 мг, примерно 194 мг, примерно 195 мг, примерно 196 мг, примерно 197 мг, примерно 198 мг, примерно 199 мг или примерно 200 мг. В некоторых аспектах, пероральное введение включает 5 - 50 мг соединения А. В некоторых аспектах, пероральное введение включает 10, 20 или 25 мг соединения А. В некоторых аспектах, пероральное введение включает 20 мг соединения А. В некоторых аспектах, пероральное введение включает по меньшей мере 20 мг соединения А.

В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе способы и применения, такие как способ или применение в лечении судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом, согласно описанным в настоящем документе способам и применениям, осуществляются путем перорального введения 5 - 1000 мг твердой формы соединения А (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11) в сутки, например 5 - 500 мг или 5 - 250 мг твердой формы соединения А в сутки. Например, указанный способ может включать пероральное введение примерно 5 мг, примерно 10 мг, примерно 15 мг, примерно 20 мг, примерно 25 мг, примерно 30 мг, примерно 35 мг, примерно 40 мг, примерно 45 мг, примерно 50 мг, примерно 55 мг, примерно 60 мг, примерно 65 мг, примерно 70 мг, примерно 75 мг, примерно 80 мг, примерно 85 мг, примерно 90 мг, примерно 95 мг, примерно 100 мг, примерно 105 мг, примерно 110 мг, примерно 115 мг, примерно 120 мг, примерно 125 мг, примерно 130 мг, примерно 135 мг, примерно 140 мг, примерно 145 мг, примерно 150 мг, примерно 155 мг, примерно 160 мг, примерно 165 мг, примерно 170 мг, примерно 175 мг, примерно 180 мг, примерно 185 мг, примерно 190 мг, примерно 195 мг, примерно 200 мг, примерно 205 мг, примерно 210 мг, примерно 215 мг, примерно 220 мг, примерно 225 мг, примерно 230 мг, примерно 235 мг, примерно 240 мг, примерно 245 мг, примерно 250 мг, примерно 255 мг, примерно 260 мг, примерно 265 мг, примерно 270 мг, примерно 275 мг, примерно 280 мг, примерно 285 мг, примерно 290 мг, примерно 295 мг, примерно 300 мг, примерно 305 мг, примерно 310 мг, примерно 315 мг, примерно 320 мг, примерно 325 мг, примерно 330 мг, примерно 335 мг, примерно 340 мг, примерно 345 мг, примерно 350 мг, примерно 355 мг, примерно 360 мг, примерно 365 мг, примерно 370 мг, примерно 375 мг, примерно 380 мг, примерно 385 мг, примерно 390 мг, примерно 395 мг, примерно 400 мг, примерно 405 мг, примерно 410 мг, примерно 415 мг, примерно 420 мг, примерно 425 мг, примерно 430 мг, примерно 435 мг, примерно 440 мг, примерно 445 мг, примерно 450 мг, примерно 455 мг, примерно 460 мг,

примерно 465 мг, примерно 470 мг, примерно 475 мг, примерно 480 мг, примерно 485 мг, примерно 490 мг, примерно 495 мг, примерно 500 мг или примерно 1000 мг в сутки. В некоторых аспектах, пероральное введение включает пероральное введение 10-200 мг твердой формы соединения А в сутки, например, от 10, 15, 20, 25, 30, 35 или 40 мг до 75, 100, 125, 150, 175 или 200 мг твердой формы соединения А в сутки, включая интервал 20 - 150 мг в сутки. В некоторых аспектах, пероральное введение включает 50, 75, 100 или 125 мг твердой формы соединения А в сутки, например, 100 мг в сутки.

В некоторых вариантах осуществления, указанные выше суточные дозировки твердой формы соединения А вводят перорально в виде нескольких доз в сутки, например, двух, трех, четырех или пяти доз в сутки. Например, суточная дозировка 100 мг может вводиться в виде четырех доз по 25 мг в течение суток.

В некоторых вариантах осуществления, указанные выше суточные дозировки твердой формы соединения А вводят перорально в виде однократной дозы. Например, от примерно 5, 10, 15, 20, 25 или 30 мг до примерно 50, 65, 75, 100, 125 или 150 мг твердой формы соединения А в сутки можно перорально вводить в виде однократной дозы, включая интервал 10-25 мг, 10-30 мг и 10-40 мг в сутки в виде однократной дозы, например, 10-25 мг в сутки в виде однократной дозы.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, введение твердой формы соединения А, например, для лечения судорожного расстройства, оказывает положительный эффект вследствие открытия $K_v7.2/K_v7.3$ (KCNQ2/3) калиевых каналов. Соединение А является веществом, открывающим $K_v7.2/K_v7.3$ (KCNQ2/3) каналы. В частных вариантах осуществления, в настоящем изобретении описан способ открытия $K_v7.2/K_v7.3$ (KCNQ2/3) калиевых каналов у человека, нуждающегося в этом, включающий введение некоторого количества твердой формы соединения А (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11). В похожих вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена твердая форма соединения А для применения с целью открытия $K_v7.2/K_v7.3$ (KCNQ2/3) калиевых каналов у человека, нуждающегося в этом.

В частных вариантах осуществления, в способах и применениях по настоящему изобретению вводят твердую форму соединения А в виде фармацевтически приемлемой пероральной композиции, содержащей твердую форму соединения А (например, форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11) и один или больше фармацевтически приемлемых носителей или вспомогательных веществ. Количество твердой формы соединения А, включенное в эти композиции, соответствует одному или больше из количеств, описанных в настоящем

документе. В некоторых вариантах осуществления, композиция представляет собой единичную дозированную форму.

Примеры фармацевтически приемлемых пероральных композиций, содержащих твердую форму соединения А, включают твердые препараты (такие как таблетки, капсулы, литые таблетки, драже, гранулы, порошки, твердые частиц и пленки) и жидкие препараты (такие как водные растворы, эликсиры, тинктуры, суспензии и дисперсии). В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая пероральная композиция твердой формы соединения А включает суспензии или гранулят для детей. Все описанные выше количества твердой формы соединения А могут быть включены в такие препараты, например, в капсуле может содержаться 5, 10, 15, 10, 25, 30 или 35 мг твердой формы соединения А.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, терапевтически эффективное количество твердой формы соединения А составляет от примерно 0,05 мг/кг до примерно 2,0 мг/кг.

В частных вариантах осуществления настоящего изобретения, в которых проводится сравнение с участием человека, которому перорально вводили твердую форму соединения А натощак, можно провести аналогичное сравнение с участием человека, который не употреблял пищу в течение периода времени между примерно 4 часами до перорального введения твердой формы соединения А и примерно 4 часами после перорального введения твердой формы соединения А, например между примерно 4, 3, 2, 1,5, 1 или 0,5 часами до перорального введения твердой формы соединения А и примерно 0,5, 1, 1,5, 2, 3 или 4 часами после перорального введения твердой формы соединения А.

В частных вариантах осуществления, в которых проводится лечение судорожного расстройства, судорожное расстройство выбрано из следующих: парциальные (фокальные) припадки, начинающиеся в одной области головного мозга, светочувствительная эпилепсия, самопроизвольный обморок, фармакорезистентная эпилепсия, синдром Ангельмана, доброкачественная детская эпилепсия, CDKL5 нарушение, детская и ювенильная абсансная эпилепсия, синдром Драве, эпилепсия лобной доли, синдром дефицита Glut1, гипоталамическая гамартома, инфантильные спазмы/синдром Веста, ювенильная миоклоническая эпилепсия, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто (СЛГ), эпилепсия с миоклоническими абсансами, синдром Отахара, синдром Панайотопулоса, PCDH19 эпилепсия, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, синдром Расмуссена, синдром кольцевой 20 хромосомы, рефлекторная эпилепсия, височная эпилепсия, болезнь Лафора, нейрокутанный синдром, комплекс туберозного склероза, эпилептическая энцефалопатия раннего младенческого

возраста, эпилептическая энцефалопатия с ранним началом, генерализованная эпилепсия с генерализованными судорожными расстройствами + синдром Ретта, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксия, гипотония и приступообразная дискинезия. В частных вариантах осуществления, судорожное расстройство представляют собой фокальную эпилепсию с припадками, возникающими в одной области головного мозга, известную также как парциальная (фокальная) эпилепсия с припадками, возникающими в одной области головного мозга.

Дополнительные варианты осуществления и примеры реализации настоящего изобретения описаны ниже. Эти варианты осуществления и примеры являются иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Фармацевтические композиции и введение

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих описанные в настоящей заявке твердые формы соединения А (например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11) и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество. В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается композиций, содержащих твердую форму соединения А и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество в количестве, эффективном для лечения судорожного расстройства при введении животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно – человеку.

Введение твердой формы соединения А (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11) в чистом виде или в виде подходящей фармацевтической композиции можно осуществлять любыми подходящими способами введения средств, имеющих аналогичное применение. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно приготовить путем комбинирования твердой формы соединения А, описанной в настоящем документе, с подходящим фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом, и его можно вводить в состав препаратов, имеющих твердую, полутвердую, жидкую или газообразную форму, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляции, гели, микросферы и аэрозоли. Типичные пути введения таких фармацевтических композиций включают (но не ограничиваются только ими) пероральное, местное, чрескожное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, ректальное, вагинальное и интраназальное. Термин «парентеральное» при использовании в настоящем документе

включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекции или инфузии. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению готовят таким образом, чтобы содержащиеся в них действующие вещества были биодоступны при введении композиции пациенту.

Фармацевтические композиции для введения млекопитающему, предпочтительно человеку, имеют форму одной или больше дозированных форм, при этом, например, таблетка может представлять собой единичную дозированную форму, а контейнер в форме аэрозольного баллона с соединением по настоящему изобретению может содержать несколько единичных дозровок. Актуальные методы приготовления таких дозированных форм известны или очевидны для квалифицированных специалистов в данной области; например, см. *The Science and Practice of Pharmacy*, последнее издание (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Вводимая композиция в любом случае содержит терапевтически эффективное количество твердой формы соединения А, описанной в настоящем документе, такой как кристаллическая форма, для лечения заболевания или состояния согласно настоящему описанию.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат также фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое включает любой фармацевтический агент, который сам не индуцирует выработку антител, вредных для индивида, принимающего данную композицию, и который можно вводить без риска нежелательной токсичности. В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают (но не ограничиваются только ими) жидкости, такие как вода, солевой раствор, глицерин, этанол и т.д. Подробное обсуждение фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ дано в *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Pub. Co., N.J., текущее издание).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в форме твердого вещества или жидкости. В одном аспекте вспомогательные вещества являются твердыми, так что композиции имеют, например, форму таблеток или порошка. Вспомогательное вещество (или вещества) могут быть жидкими, а композиции представляют собой, например, сироп для перорального введения, инъекруемую жидкость или аэрозоль, который может применяться, например, для введения посредством ингаляции.

В одном варианте осуществления в случае композиции, предназначенной для перорального введения, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению предпочтительно имеет твердую или жидкую форму, при этом полутвердая, полужидкая, суспензионная и гелевая формы входят в формы, именуемые в настоящем документе

твердыми или жидкими.

В одном варианте осуществления в качестве твердой композиции для перорального введения, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть введена в состав порошка, гранул, прессованных таблеток, пилюль, капсул, жевательной резинки, рифленой пластинки и т.п. Такая твердая композиция в типичном случае содержит одно или больше инертных или съедобных вспомогательных веществ. Кроме того, может присутствовать одно или больше из следующих: связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательные вещества, такие как крахмал, лактоза или декстрины; дезинтегранты, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, Primogel, кукурузный крахмал и т.п.; лубриканты, такие как стеарат магния или Sterotex; глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как мята, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель.

В одном варианте осуществления, когда фармацевтическая композиция по настоящему изобретению имеет форму капсулы, например, желатиновой капсулы, она может содержать, в дополнение к веществам описанных выше типов, жидкое вспомогательное вещество, такое как полиэтиленгликоль или масло.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может иметь форму жидкости, например эликсир, сироп, раствор, эмульсия или суспензия. Жидкость может быть предназначена для перорального введения или введения посредством инъекции, и это только два примера. В случае композиции, предназначенной для перорального введения, предпочтительные композиции содержат, в дополнение к твердой форме соединения А, одно или больше из следующих: подсластитель, консерванты, краситель и усилитель аромата. В композиции, предназначенной для введения посредством инъекции, может содержаться одно или больше из следующих: поверхностно-активное вещество, консервант, увлажняющее средство, диспергирующий агент, суспендирующий агент, буферная добавка, стабилизатор и изотонический агент.

В одном варианте осуществления жидкие фармацевтические композиции по настоящему изобретению, имеющие форму растворов, суспензий или другие формы, могут включать одно или больше из следующих вспомогательных веществ: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно солевой физраствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут служить средой для

раствора или суспензии, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферные добавки, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, или агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральные препараты могут быть запаяны в ампулы, одноразовые шприцы или виалы с несколькими дозами, изготовленные из стекла или пластика. Солевой физраствор является предпочтительным вспомогательным веществом. Инъецируемая фармацевтическая композиция предпочтительно стерильная.

В одном варианте осуществления жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, предназначенная для парентерального или перорального введения, должна содержать такое количество твердой формы соединения А, чтобы достигалась нужная дозировка. В одном варианте осуществления это количество составляет по меньшей мере 0,01% твердой формы соединения А в препарате. В случае композиции, предназначенной для перорального введения, это количество в одном варианте осуществления может варьироваться между 0,1 и примерно 70% от веса композиции. В одном варианте осуществления пероральные фармацевтические композиции по настоящему изобретению содержат от примерно 4% до примерно 50% твердой формы соединения А. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению готовят таким образом, чтобы в парентеральной дозированной форме до разбавления содержалось от 0,01 до 10% по весу твердой формы соединения А.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может предназначаться для местного применения, и в этом случае вспомогательное вещество может представлять собой раствор, эмульсию, мазь или гелевую основу. Основа, например, может содержать одно или больше из следующих: петролатум, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, а также эмульгаторы и стабилизаторы. В фармацевтической композиции для местного применения могут содержаться загустители. Если предполагается чрескожное введение, то композиция может включать чрескожный пластырь или прибор для ионофореза. Препараты для местного применения могут иметь концентрацию твердой формы соединения А от примерно 0,1 до примерно 10% вес/об (вес на единицу объема).

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может предназначаться для ректального введения в форме, например,

суппозитория, который плавится при попадании в прямую кишку и высвобождает лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать масляную основу в качестве подходящего нераздражающего вспомогательного вещества. Такие основы включают (но не ограничиваются только ими) ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для внутримышечного или интратекального введения состоит из суспензии или раствора действующего вещества в масле или раствора действующего вещества в масле, например, в арахисовом масле или кунжутном масле. В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению для внутривенного или интратекального введения состоит из стерильного изотонического водного раствора, содержащего, например, действующее вещество и декстрозу, или хлорид натрия, или смесь декстрозы и хлорида натрия.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут вводиться в состав препарата таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, пролонгированное или замедленное высвобождение действующего вещества, т.е. твердой формы соединения А, после введения пациенту с применением методик, известных в данной области. Системы доставки лекарств с контролируемым высвобождением включают системы с осмотическим насосом и растворяющиеся системы, содержащие покрытые полимером резервуары или препараты с лекарством в полимерном матриксе. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США № 3 845 770 и 4 326 525, а также в работе P. J. Kuzma et al., *Regional Anesthesia* 22 (6): 543-551 (1997), содержание которых полностью включено в настоящий текст посредством ссылки.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут также вводиться через интраназальные системы доставки лекарственных средств для местной, системной терапии и терапии «через нос в мозг». Технология контролируемой дисперсии частиц (CPD)TM, традиционные флаконы с назальным спреем, ингаляторы или небулайзеры известны квалифицированным специалистам в данной области как обеспечивающие эффективную местную и системную доставку лекарственных средств, нацеленные на участки органов обоняния и околоносовых пазух.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению включают в состав устройства для интравагинального введения в оболочке, подходящего для введения женщине или самке животного. Это устройство содержит

активный фармацевтический ингредиент в полимерном матриксе, окруженном оболочкой, и способно высвободить твердую форму соединения А в динамике по существу нулевого порядка ежедневно.

В одном варианте осуществления наиболее подходящий путь введения твердой формы соединения А или фармацевтической композиции по настоящему изобретению зависит от природы и степени тяжести состояния. Квалифицированные специалисты в данной области знакомы также с определением способа введения (например, перорально, внутривенно, ингаляционно, подкожно, ректально и т.д.) дозированных форм, подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами и другими вопросами, касающимися доставки твердой формы соединения А субъекту, нуждающемуся в этом.

В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут включать различные вещества, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой дозированной единицы. Например, фармацевтическая композиция может включать вещества, которые формируют оболочку вокруг действующих веществ. Материалы, формирующие оболочку вокруг действующих веществ, обычно инертные и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других растворимых в кишечнике веществ. Альтернативно, действующие вещества могут быть заключены в полимерную капсулу.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в твердой или жидкой форме может включать агент, который связывается с твердой формой соединения А и тем самым помогает доставить эту твердую форму. Подходящие агенты, которые могут работать таким образом, включают моноклональные или поликлональные антитела, белки или липосомы.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут состоять из дозированных единиц, которые можно вводить в виде аэрозоля. Термин «аэрозоль» используется для обозначения ряда систем от имеющих коллоидную природу до систем, состоящих из упаковок под давлением. Доставка может осуществляться за счет сжиженного или сжатого газа, или с помощью подходящего насоса, который выбрасывает действующие вещества. Аэрозоли твердой формы соединения А могут представлять собой однофазную, двухфазную или трехфазную систему для доставки действующего вещества (веществ). Доставка аэрозоля включает необходимые контейнеры, актуаторы, клапаны и т.п., которые все вместе могут образовывать набор. Квалифицированный специалист в данной области может определить предпочтительные аэрозоли без необходимости проведения дополнительных экспериментов.

В одном варианте осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно готовить по методикам, хорошо известным в области фармацевтики. Например, фармацевтическую композицию, предназначенную для введения посредством инъекции, можно приготовить путем комбинирования твердой формы соединения А со стерильной дистиллированной водой, с получением раствора. Можно добавлять поверхностно-активное вещество для облегчения формирования гомогенного раствора или суспензии. Поверхностно-активные вещества – это соединения, которые нековалентно взаимодействуют с твердой формой соединения А таким образом, что облегчают растворение или гомогенное суспендирование соединения в водной системе доставки.

В одном варианте осуществления твердую форму соединения А или фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А, описанную в настоящем документе, такую как кристаллическая форма (например, форма 1, форма 2, форма 3, форма 4, форма 5, форма 6, форма 7, форма 8, форма 9, форма 10 или форма 11) вводят в терапевтически эффективном количестве. В целом, терапевтически эффективная суточная доза твердой формы соединения А составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от примерно 0,001 мг/кг (т.е. 0,07 мг) до примерно 100 мг/кг (т.е. 7,0 г); предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от примерно 0,01 мг/кг (т.е. 0,70 мг) до примерно 50 мг/кг (т.е. 3,5 г); и более предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от примерно 1 мг/кг (т.е. 70 мг) до примерно 25 мг/кг (т.е. 1,75 г).

Приведенные в настоящем документе диапазоны эффективных дозировок не являются ограничивающими и представляют собой предпочтительные диапазоны дозировок. Однако эффективную дозировку может определить квалифицированный специалист в данной области по хорошо известным методикам. (см, например, Berkow et al., eds., *The Merck Manual*, 19th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton et al. eds., *Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition, McGraw-Hill 2011; Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, текущее издание, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

Суммарную дозировку, необходимую для каждого лечения, при необходимости можно вводить в виде нескольких доз или в виде одной дозы в течение дня. В целом, лечение начинают с меньших дозировок, которые меньше оптимальной дозировки

соединения. После этого дозировку повышают небольшими порциями до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный эффект в данных обстоятельствах. Фармацевтическое соединение или композицию для диагностических применений можно вводить в отдельности или в связке с другими диагностическими и/или фармацевтическими средствами, предназначенными для данной патологии, или предназначенными для других симптомов данной патологии. Эффективные количества твердой формы соединения А составляют от примерно 0,1 мкг до примерно 100 мг/кг веса тела, их вводят с интервалами 4 - 72 часа, в течение периода времени от 2 часов до 1 года, и/или используя любые периоды и значения, находящиеся внутри указанных интервалов, например, 0,0001-0,001, 0,001-0,01, 0,01-0,1, 0,1-1,0,1,0-10, 5-10, 10-20, 20-50 и 50-100 мг/кг, с интервалами 1-4, 4-10, 10-16, 16-24, 24-36, 36-48, 48-72 часов, в течение 1-14, 14-28 или 30-44 дней, или в течение 1-24 недель, или используя любые периоды и значения, находящиеся внутри указанных интервалов.

В одном варианте осуществления реципиентами, которым вводят твердую форму соединения А или фармацевтическую композицию, содержащую твердую форму соединения А, описанную в настоящем документе, могут быть любые животные, например, млекопитающие. Из числа млекопитающих предпочтительными реципиентами являются млекопитающие из отрядов приматов (включая человека, человекообразных обезьян и обезьян), парнокопытных (включая лошадей, коз, овец, свиней), грызунов (включая мышей, крыс и хомяков), зайцеобразных (включая кроликов) и хищников (включая кошек и собак). Среди птиц предпочтительными реципиентами являются индейки, куры и другие представители этого отряда. Наиболее предпочтительными реципиентами являются люди.

Способы получения твердых кристаллических форм соединения А

В частных вариантах осуществления, в настоящем изобретении описан способ получения твердой кристаллической формы соединения А, описанной в настоящем документе (например, формы 1, формы 2, формы 3, формы 4, формы 5, формы 6, формы 7, формы 8, формы 9, формы 10 или формы 11), например, путем перекристаллизации другой формы соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 2 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем формирования суспензии формы 1 соединения А в водно-спиртовом растворе (например, этанол-вода), необязательного встряхивания полученной суспензии (например, при комнатной температуре), охлаждения суспензии и разделения суспензии (например, центрифугированием) с получением формы 2 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 3 соединения А из формы 2 соединения А и формы 4 соединения А, например, путем формирования суспензии формы 2 соединения А и формы 4 соединения А в галогеноуглеродном растворителе (например, дихлорметане), необязательного встряхивания полученной суспензии (например, при комнатной температуре), охлаждения суспензии и разделения суспензии (например, центрифугированием) с получением формы 3 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 4 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем растворения формы 1 соединения А в теплом спиртовом растворителе (например, этаноле при 40°C), охлаждения суспензии, добавления антирастворителя (например, воды) и отделения осадка (например, центрифугированием) с получением формы 4 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 5 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем формирования суспензии формы 1 соединения А в ациклическом кетоновом растворителе (например, метилизобутилкетоне), необязательного добавления формы 1 соединения А, подвергания полученной суспензии одному или больше циклам нагрева и охлаждения (например, от 40°C до комнатной температуры), и разделения суспензии (например, фильтрованием) с получением формы 5 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 6 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем формирования суспензии формы 1 соединения А в эфирно-водной смеси (например, тетрагидрофуран-вода), необязательного добавления формы 1 соединения А, подвергания полученной суспензии одному или больше циклам нагрева и охлаждения (например, от 40°C до комнатной температуры), и разделения суспензии (например, фильтрованием) с получением формы 6 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 7 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем формирования суспензии формы 1 соединения А в эфирном растворителе (например, тетрагидрофуране) или кетоно-водном растворителе (например, ацетон-вода), необязательного добавления формы 1 соединения А, подвергания полученной суспензии одному или больше циклам нагрева и охлаждения (например, от 40°C до комнатной температуры), и разделения суспензии (например, фильтрованием) с получением формы 7 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ

получения формы 8 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем формирования суспензии формы 1 соединения А в циклическом кетоне (например, циклогексаноне), необязательного добавления формы 1 соединения А, подвергания полученной суспензии одному или больше циклам нагрева и охлаждения (например, от 40°C до комнатной температуры), разделения суспензии (например, фильтрованием), и медленного испарения надосадочного раствора с получением формы 8 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 9 соединения А из формы 4 соединения А, например, путем размещения формы 4 соединения А в держателе образцов для VT-XRPD исследования, необязательно расплющивания формы 4 соединения А перед помещением его в держатель образцов для VT-XRPD исследования, и проведения одного или больше циклов сканирования и нагревания (например, между 25°C и 140°C), с получением формы 9 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 9 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем растворения в спиртовом растворителе (например, метаноле), добавления водной кислоты (например, 1М серной кислоты), добавления антирастворителя (например, воды) и отделения осадка (например, фильтрованием) с получением формы 9 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 10 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем суспендирования формы 1 соединения А в эфирном растворителе (например, тетрагидрофуране), разведения полученной суспензии дополнительным эфирным растворителем (например, тетрагидрофураном), подвергания полученной суспензии одному или больше циклам нагрева и охлаждения (например, от 40°C до комнатной температуры), разделения суспензии (например, центрифугированием) с получением формы 10 соединения А.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ получения формы 11 соединения А из формы 1 соединения А, например, путем формирования суспензии формы 1 соединения А в спиртовом растворителе (например, этаноле), встряхивания и охлаждения суспензии (например, до 5°C), нагревания суспензии до растворения и охлаждения полученного раствора (например, до 5°C), и проведения одного или больше циклов нагревания/охлаждения (например, от 40°C до комнатной температуры), разделения суспензии (например, центрифугированием) с получением формы 11 соединения А.

В другом варианте осуществления в настоящем изобретении описан способ

получения фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и твердую кристаллическую форму соединения А по настоящему изобретению (например, форму 1, форму 2, форму 3, форму 4, форму 5, форму 6, форму 7, форму 8, форму 9, форму 10 или форму 11), например, посредством комбинирования твердой кристаллической формы соединения А с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом с получением фармацевтической композиции.

Примеры

Методы анализа

Твердые кристаллические формы соединения А характеризовали одним или больше из описанных далее методов анализа. Причем предполагается, что могут быть также использованы аналогичные приборы для получения эквивалентных данных:

А. Порошковый рентгеноструктурный анализ (XRPD)

XRPD анализ проводили на приборе PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканируя образцы между 3 и 35° 2 θ . Вещество аккуратно измельчали для разрушения любых агломератов и помещали на многолуночный планшет с полимерными пленками Karton или Mylar в качестве подложки для образца. Многолуночный планшет затем помещали в дифрактометр и проводили анализ с Cu K излучением ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ соотношение = 0,5) в режиме пропускания (размер шага 0,0130° 2 θ , время шага 18,87 с), с настройками генератора 40 кВ / 40 мА. Визуализировали полученные данные и генерировали изображения с помощью приложения HighScore Plus 4.7 (PANalytical, 2017).

В. Микроскопия в поляризованном свете (МПС)

Наличие кристалличности (двойное лучепреломление) определяли с помощью микроскопа Olympus BX50, оснащенного скрещенными поляризующими линзами и камерой Motiс. Изображения регистрировали с помощью программы Motiс Images Plus 2,0. Все изображения регистрировали с объективом 20x, если не указано иное. Все изображения регистрировали со скрещенными и нескрещенными поляризаторами для определения областей двойного лучепреломления.

С. Высокотемпературная световая микроскопия

Термические события отслеживали визуально с использованием откалиброванной нагреваемой подложки Linkam THM600 с управляющим блоком, соединенной с поляризующим микроскопом Olympus BX50, оснащенным камерой Motiс и программой для регистрации изображений (Motiс Images Plus 2.0). Достаточное количество вещества помещали на покровное стекло микроскопа и нагревали со скоростью 10°С/мин, регистрируя изображения с установленными интервалами для регистрации любых

термических переходов. Все изображения регистрировали с использованием объектива 10х, если не указано иное. Для всех образцов применяли следующую программу нагрева:

1. Начальный нагрев от комнатной температуры до 100°C проводили со скоростью 10°C/мин, регистрируя изображения с инкрементом через каждые 10°C.

2. Нагрев от 100°C до 160°C проводили со скоростью 1°C/мин, регистрируя изображения с шагом 1°C.

3. Финальный нагрев от 160°C до 200°C проводили со скоростью 10°C/мин, регистрируя изображения с шагом 10°C.

D. Термогравиметрический/Дифференциальный термический анализ (ТГ/ДТА)

Примерно 5 мг вещества отвешивали в открытую алюминиевую ячейку и помещали в анализатор для одновременного проведения термогравиметрического/дифференциального термического анализа (ТГ/ДТА) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10°C/мин от 20°C до 400°C, и в это время регистрировали изменения веса образца вместе с любыми дифференциальными термическими событиями (ДТА). Азот использовали в качестве газа для продувки, скорость потока составляла 300 см³/мин.

E. Дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК)

Примерно 5 мг вещества отвешивали в алюминиевую ячейку для ДСК и негерметично закрывали алюминиевой крышкой с отверстиями. Ячейку с образцом затем помещали в прибор Seiko DSC6200 (оснащенный кулером), охлаждали и выдерживали при 20°C. После достижения устойчивого ответа на тепловой поток, образец и эталон нагревали до 220°C со скоростью сканирования 10°C/мин и отслеживали ответ на тепловой поток. Азот использовали в качестве газа для продувки, скорость потока составляла 50 см³/мин. Затем регистрировали аналогичные данные в цикле охлаждения, в котором образец (изначально при 220°C) охлаждали со скоростью сканирования 10°C/мин до достижения конечной температуры 20°C. После выдерживания образца при 20°C в течение 3 минут, осуществляли второй цикл нагрева. Этот второй цикл нагрева проводили со скоростью сканирования 10°C/мин до конечной температуры 220°C, после чего 5 минут выдерживали при 220°C.

F. Кулонометрическое титрование по методу Карла-Фишера (КФ)

Примерно 10-15 мг твердого вещества аккуратно отвешивали в колбу. Затем вещество вручную помещали в ячейку для титрования прибора Mettler Toledo C30 Compact Titrator. Колбу снова взвешивали после добавления в неё вещества и вводили в прибор вес добавленного вещества. Начинали титрование после того как образец полностью растворялся в ячейке. Содержание воды вычислялось автоматически прибором

в виде процентов, и результат распечатывался.

Г. Инфракрасная спектроскопия на основе преобразования Фурье (FTIR, ИК-Фурье)

Анализ методом инфракрасной спектроскопии проводили на спектрометре Bruker ALPHA P. Достаточное количество вещества помещали в спектрометр и регистрировали спектры с использованием следующих параметров:

Разрешение — 4 см^{-1}

Количество фоновых сканов —: 16 сканов

Количество сканов образца — 16 сканов

Интервал сканирования — от 4000 до 400 см^{-1}

Вид спектра — пропускание

Программа — OPUS version 6

Н. Спектры ядерного магнитного резонанса ^1H (^1H ЯМР)

^1H ЯМР эксперименты проводили на спектрометре Bruker AVIIIHD, оснащенном DCH криодатчиком для протонов с частотой $500,12 \text{ МГц}$. Эксперименты проводили в дейтерированном ДМСО- d_6 , и каждый образец готовили в концентрации примерно 10 мМ .

И. Гравиметрическая сорбция паров (ГСП)

Примерно $10\text{-}20 \text{ мг}$ образца загружали в ячейку весов для определения сорбции паров и помещали в весы-анализатор сорбции влаги IGASorp Moisture Sorption Analyser balance производства Hiden Analytical. Образец исследовали в диапазоне $40\text{-}90\%$ относительной влажности (ОВ) с шагом в 10% , выдерживая образец на каждом шаге до стабилизации веса (98% завершение шага, минимальная длительность шага 30 минут, максимальная длительность шага 60 минут) при 25°C . После окончания цикла сорбции образец сушили по той же методике до 0% ОВ, и затем приводили обратно к начальной точке 40% ОВ, используя те же описанные выше параметры. Проводили два цикла. Изменение веса во время циклов сорбции/десорбции откладывали на графике, определяя степень гигроскопичности образца.

Ж. Рентгеноструктурный анализ порошка при различной температуре (VT-XRPD)

Анализ VT-XRPD проводили на многоцелевом дифрактометре Philips X'Pert Pro, оснащенном камерой с регулируемой температурой. Образец помещали на платформу с варьируемой температурой и сканировали при $4 - 35,99^\circ 2\theta$, используя Cu K излучение ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; $\alpha_1 : \alpha_2$ соотношение = $0,5$) в геометрии Брэгга-Брентано (размер шага $0,008^\circ 2\theta$), с установками генератора $40 \text{ кВ} / 40 \text{ мА}$. Измерения проводили при различных профилях температуры. Любые задержки на определенных температурах описаны в профилях температуры для индивидуальных

образцов.

К. Высокоэффективная жидкостная хроматография с УФ-детектором (ВЭЖХ-УФ)

Анализ соединения А методом ВЭЖХ-УФ проводили со следующими параметрами:

Колонка — LC 201/216 Waters Acquity C18 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм

Температура колонки — 50°C

Температура автосэмплера — комнатная

Длина волны УФ — 265 нм

Объем ввода — 2,00 мкл

Скорость потока — 0,75 мл/мин

Подвижная фаза А — 0,1 % ТФУК в 90:10 об/об% вода:ацетонитрил

Подвижная фаза В — 0,1 % ТФУК в ацетонитриле

Разбавитель — 75:25 об/об% ацетонитрил:вода

Программа градиента

Время (минут)	Подвижная фаза А [%]	Подвижная фаза В [%]
0,0	100	0
8,0	20	80
10,0	20	80
10,1	100	0
12,0	100	0

Примечание: все непроинтегрированные пики присутствовали в бланковом спектре

Л. Газовая хроматография (ГХ)

Анализ соединения А методом ГХ проводили со следующими параметрами:

Колонка — Agilent J&W DB-624 30 м x 0,32 мм 1,8 мкм или эквивалентная

Температура печи — 35°C (задержка 0,5 мин), до 45°C при 16,5°C/мин, до 70°C при 5,0°C/мин, до 220°C при 30,0°C/мин

Скорость потока — 2,2 мл/мин (постоянный)

Газ-носитель — водород

Способ введения — сплит

Температура инжектора — 225°C

Коэффициент сплита при вводе — 5:1

Температура детектора — 270°C

Водород в детекторе — 40,0 мл/мин

Воздух в детекторе — 400 мл/мин

Расход вспомогательного газа — 30,0 мл/мин

Вспомогательный газ — воздух

Параметры паровой фазы:

Температура печи — 100°C

Температура петли — 110°C

Температура трансферной линии — 150°C

Время уравнивания виалы — 10,0 мин

Время нагнетания давления — 0,2 мин

Время заполнения петли — 0,2 мин

Время уравнивания петли — 0,05 мин

Объем петли — 1 мл

Время ввода — 1,0 мин

Встряхивание виалы — высокое

Время ГХ цикла — 15 мин

М. Распределение частиц по размеру (PSD)

Примерно 60 мг образца отвешивали в 20-миллилитровую сцинтилляционную колбу. Добавляли 10 мл диспергатора и перемешивали. Образец обрабатывали ультразвуком 30 секунд, затем интенсивно перемешивали пипеткой и добавляли в дисперсионную ячейку до достижения поглощения света 8-20%. Проводили измерения со следующими параметрами:

Поглощение — 1,0

RI частиц — 1,56

RI диспергатора — 1,39

Диспергатор — 0,05% вес/об span-85 в гептане

Скорость перемешивания — 2000 об/мин

Пределы поглощения — 8-20%

Обработка ультразвуком — 30 секунд

Измерения — 3 x 10 с

Фоновое измерение — 10 с

Модель анализа — общие цели

Чувствительность — нормальная

Форма частиц — неупорядоченная

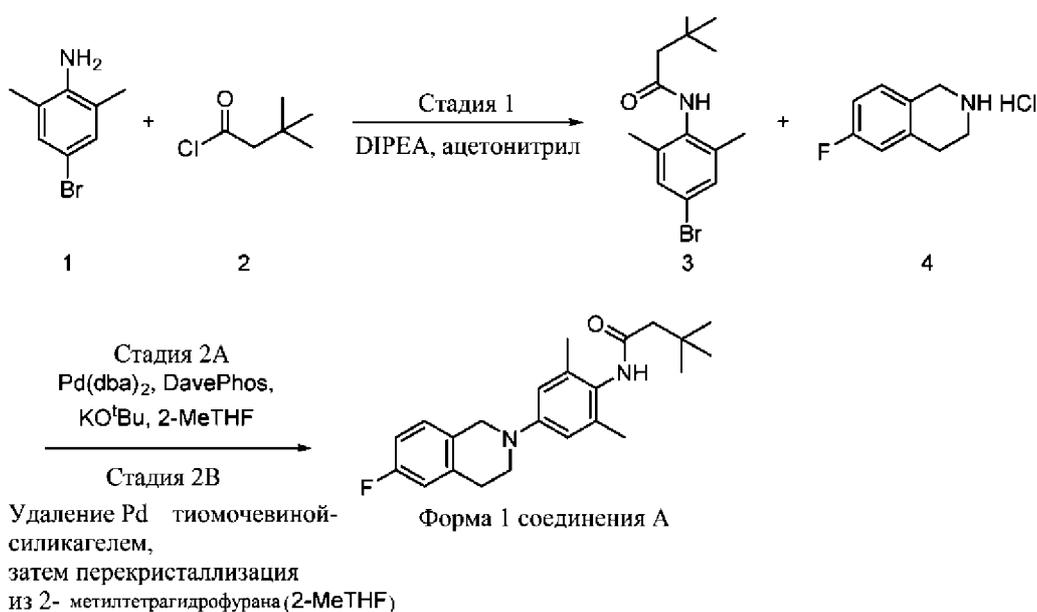
Получение соединения А и твердых форм соединения А

А. Получение формы 1 соединения А

В одном варианте осуществления форму 1 соединения А получали как изображено ниже на схеме реакции, где соединения (1), (2), (3) и (4) являются коммерчески доступными или могут быть получены по методикам, известным квалифицированным

специалистам в данной области.

Схема реакции



Стадия 1. В ацетонитрильный раствор 4-бром-2,6-диметиланилина (соединение 1) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA), и полученную смесь охлаждали до 0°C. В раствор соединения 1 добавляли трет-бутилацetylхлорид (соединение 2) в течение 90 минут, поддерживая температуру ниже 10°C. Затем смесь разбавляли ацетонитрилом, нагревали раствор до 20-25°C и перемешивали 2 часа. После окончания смесь разбавляли очищенной водой, и полученную суспензию перемешивали 30 минут. Твердый осадок отделяли фильтрованием в вакууме, промывали два раза очищенной водой и сушили в атмосфере азота минимум 2 часа. Затем осадок на фильтре сушили в атмосфере N₂ при 50°C в вакуумном шкафу, получая N-(4-бром-2,6-диметилфенил)-3,3-диметилбутанамид (соединение 2).

Стадия 2А. N-(4-бром-2,6-диметилфенил)-3,3-диметилбутанамид (соединение 3) вводили в реакцию с 6-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином (соединение 4) и трет-бутоксидом калия в 2-метилтетрагидрофуране (2-МеТНФ). Смесь продували током азота (N₂) 1 час, затем добавляли бис(добензилиденацетон)палладий (Pd(dba)₂) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламин)бифенил (DavePhos), смесь нагревали до 77°C в атмосфере азота и перемешивали 12 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 40°C и разбавляли добавлением 2-МеТНФ. Раствор далее разводили водой для инъекций (WFI), смесь охлаждали до 25°C и интенсивно перемешивали 30 минут. Полученную двухфазную смесь оставляли минимум на 1 час перед разделением. Затем удаляли водную и органическую фазу, и реактор промывали дополнительным количеством 2-МеТНФ.

Стадия 2В. Объединенные органические экстракты помещали в реактор для разделения, загружали SiliaMetS-DMT[®] и разбавляли дополнительным количеством 2-

MeTHF. Смесь продували током азота пять раз и перемешивали при 45°C минимум 4 часа. Затем смесь фильтровали, и твердый осадок промывали 2-МеТНФ при 50°C, затем охлаждали до примерно 20-30°C. Обработку с SiliaMetS-DMT® повторяли еще раз аналогично описанному выше.

Затем раствор 10% н-гептана в 2-МеТНФ добавляли в раствор формы 1 соединения А в 2-МеТНФ, полученный после обработки с SiliaMetS-DMT®. Смесь нагревали при 50°C в течение 15 минут до полного растворения всех твердых веществ. Затем раствор охлаждали, дополнительно разбавляли добавлением 2-МеТНФ и упаривали в вакууме. Сконцентрированный раствор еще раз разводили добавлением 2-МеТНФ и нагревали при 50°C в течение 15 минут. Полученный раствор охлаждали, разводили добавлением 2-МеТНФ и упаривали в вакууме. Затем раствор нагревали до кипения для растворения всех твердых компонентов, разводили н-гептаном, охлаждали и упаривали в вакууме. Сконцентрированный раствор разводили н-гептаном, упаривали в вакууме, твердый осадок отфильтровывали, промывали два раза фильтратом и затем 10%-ным раствором н-гептана в 2-МеТНФ. Отфильтрованный твердый осадок сушили в вакууме, затем переносили в вакуумный термошкаф и сушили дополнительно.

Полученное твердое вещество перекристаллизовывали второй раз из 2-метилтетрагидрофурана (2-МеТНФ), который предварительно продували азотом минимум 15 минут. После добавления твердого осадка, смесь продували еще 15 минут азотом и затем нагревали до 76°C. Полученный раствор охлаждали до 20-25°C и перемешивали минимум 1 час. Образовавшуюся суспензию фильтровали, и твердый осадок оставляли в слабом токе азота. Осадок промывали гептаном и сушили в атмосфере азота, затем переносили в вакуумный термошкаф и нагревали до 50°C в атмосфере азота, получая форму 1 соединения А (см. фиг 1).

В. Получение формы 2 соединения А

В одном варианте осуществления форму 2 соединения А получали, сначала суспендируя примерно 500 мг формы 1 соединения А примерно в 3 мл смеси этанол–вода (10:90 об/об%). Суспензию встряхивали примерно 2 часа при комнатной температуре, затем выдерживали при 5°C примерно 72 часа. После этого суспензию разделяли центрифугированием, и влажный осадок сушили в вакууме при 40°C примерно 24 часа. Было обнаружено, что полученное в результате вещество представляло собой форму 2 соединения А, имеющую диаграмму XPRD, изображенную на фиг. 8.

С. Получение формы 3 соединения А

В одном варианте осуществления форму 3 соединения А получали, отвешивая примерно 15 мг формы 2 соединения А и формы 4 соединения А в 2-миллилитровую

стеклянную колбу. Добавляли дихлорметан в колбу при комнатной температуре до получения подвижной суспензии. Эту суспензию интенсивно перемешивали при комнатной температуре примерно 24 часа. Твердый осадок отделяли и характеризовали методом XRPD, который показал, что вещество представляет собой форму 3 соединения А, имеющую диаграмму XRPD, изображенную на фиг. 16.

D. Получение формы 4 соединения А

В одном варианте осуществления форму 4 соединения А получали путем растворения примерно 250 мг формы 1 соединения А примерно в 3,5 мл этанола при 40°C. После 1 часа при 40°C, раствор охлаждали до 20°C со скоростью 0,2°C/мин. раствор выдерживали при 20°C в течение 1 часа, затем охлаждали до 5°C со скоростью 0,1°C/мин. После 18 часов при 5°C, добавляли 15 мл воды в качестве антирастворителя и выдерживали при 5°C в течение 2 часов, после чего разделяли смесь центрифугированием. Проводили анализ концентрации маточного раствора методом ВЭЖХ. Влажный твердый осадок сушили в вакууме при 40°C примерно 2 часа, после чего проводили его анализ. Было обнаружено, что полученное в результате вещество представляло собой форму 4 соединения А, имеющую диаграмму XRPD, изображенную на фиг. 17.

E. Получение формы 5 соединения А

В одном варианте осуществления примерно 40 мг формы 1 соединения А добавляли в 500 мкл метилизобутилкетона, получая суспензию. Если во время приготовления получали раствор, то добавляли дополнительное количество формы 1 соединения А. Полученную суспензию подвергали последовательным 4-часовым циклам нагревания/охлаждения в интервале температур от 40°C до комнатной температуры в течение 72 часов. Полученную смесь фильтровали, и анализ выделенного влажного твердого вещества подтвердил, что оно представляет собой форму 5 соединения А, имеющую диаграмму XRPD, изображенную на фиг. 25.

F. Получение формы 6 соединения А

В одном варианте осуществления примерно 40 мг формы 1 соединения А добавляли в 300 мкл смеси тетрагидрофуран/вода (99:1), получая суспензию. Если во время приготовления получали раствор, то добавляли дополнительное количество формы 1 соединения А. Полученную суспензию подвергали последовательным 4-часовым циклам нагревания/охлаждения в интервале температур от 40°C до комнатной температуры в течение 72 часов. Полученную смесь фильтровали, и анализ выделенного влажного твердого вещества подтвердил, что оно представляет собой форму 6 соединения А, имеющую диаграмму XRPD, изображенную на фиг. 26.

G. Получение формы 7 соединения А

В одном варианте осуществления примерно 40 мг формы 1 соединения А добавляли в 300 мкл тетрагидрофурана, получая суспензию. Если во время приготовления получали раствор, то добавляли дополнительное количество формы 1 соединения А. Полученную суспензию подвергали последовательным 4-часовым циклам нагревания/охлаждения в интервале температур от 40°C до комнатной температуры в течение 72 часов. Полученную смесь фильтровали, и анализ выделенного влажного твердого вещества подтвердил, что оно представляет собой форму 7 соединения А, имеющую диаграмму XPRD, изображенную на фиг. 27.

В другом варианте осуществления примерно 40 мг формы 1 соединения А добавляли в 1500 мкл смеси ацетон/вода (75:25), получая суспензию. Если во время приготовления получали раствор, то добавляли дополнительное количество формы 1 соединения А. Полученную суспензию подвергали последовательным 4-часовым циклам нагревания/охлаждения в интервале температур от 40°C до комнатной температуры в течение 72 часов. Полученную смесь фильтровали, и анализ выделенного влажного твердого вещества подтвердил, что оно представляет собой форму 7 соединения А, имеющую диаграмму XPRD, изображенную на фиг. 27.

Н. Получение формы 8 соединения А

В одном варианте осуществления примерно 40 мг формы 1 соединения А добавляли в 300 мкл циклогексанона, получая суспензию. Если во время приготовления получали раствор, то добавляли дополнительное количество формы 1 соединения А. Полученную суспензию подвергали последовательным 4-часовым циклам нагревания/охлаждения в интервале температур от 40°C до комнатной температуры в течение 72 часов. Полученную смесь фильтровали, и надосадочный раствор переносили в колбу и оставляли незакрытым для испарения при комнатной температуре. Когда было получено достаточное количество вещества, его исследовали методом XRPD и показали, что оно представляет собой форму 8 соединения А, имеющую диаграмму XPRD, изображенную на фиг. 28.

И. Получение формы 9 соединения А

В одном варианте осуществления образец формы 4 соединения А помещали на платформу для проведения анализа методом VT-XRPD и расплющивали под давлением, после чего переносили в VT-XRPD прибор и нагревали до температуры выше примерно 140°C, и затем охлаждали, согласно описанной ниже в таблице 13 процедуре.

Таблица 13. VT-XRPD процедура для получения формы 9

Температура	Процедура
25°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
50°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
60°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
70°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
80°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
90°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
100°C	Сканирование и пауза 5 минут, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
110°C	Сканирование и пауза 5 минут, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
120°C	Сканирование и пауза 5 минут, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
130°C	Сканирование и пауза 5 минут, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
140°C	Сканирование, затем охлаждение до стартовой температуры
25°C	Сканирование при этой температуре

Было обнаружено, что полученное в результате вещество представляло собой форму 9 соединения А, имеющую диаграмму XRPD, изображенную на фиг. 29.

В другом варианте осуществления форму 9 соединения А получали, добавляя метанол (3 мл) к примерно 500 мг формы 1 соединения А, затем добавляли водную серную кислоту (1М, 1425 мкл, 1,05 экв.). Примерно через 2 минуты добавляли воду (5 мл) в качестве антирастворителя, что вызывало выпадение осадка и образование густой суспензии. Твердый осадок отфильтровывали и анализировали методом XRPD, было обнаружено, что он представляет собой форму 9 соединения А, имеющую диаграмму XRPD, изображенную на фиг. 29.

И. Получение формы 10 соединения А

В одном варианте осуществления примерно 500 мг формы 1 соединения А отweighивали в 20-миллилитровую сцинтиляционную колбу. Добавляли аликвоты тетрагидрофурана по 500 мкл до образования более подвижной суспензии. Было добавлено 2 мл тетрагидрофурана. Образец подвергали циклическим изменениям температуры от комнатной до 40°C в ходе 1-часовых циклов в течение примерно 4 часов. Образовавшееся твердое вещество отделяли центрифугированием и характеризовали методом XRPD, который показал, что данное вещество представляет собой форму 10 соединения А, см. фиг. 37.

К. Получение формы 11 соединения А

В одном варианте осуществления форму 11 соединения А получали путем растворения примерно 500 мг формы 1 соединения А примерно в 3 мл этанола. Образовавшуюся суспензию встряхивали примерно 2 часа при комнатной температуре, затем выдерживали при 5°C примерно 90 часов. Анализ образца методом XRPD показал, что данное вещество представляет собой форму 4 соединения А. Затем суспензию

нагревали при 40°C примерно 2 часа до полного растворения твердой фазы. Затем выдерживали при 5°C в течение 72 часов. Полученную суспензию затем подвергали циклическим изменениям температуры от комнатной до 40°C в течение примерно 72 часов. Суспензию разделяли центрифугированием, и выделенное влажное твердое вещество сушили при комнатной температуре 18 часов, затем сушили в вакууме при 40°C примерно 6 часов. Полученное сухое вещество исследовали методом XRPD, который показал, что оно представляет собой форму 11 соединения А, имеющую диаграмму XRPD, изображенную на фиг. 39.

Характеризация твердых форм соединения А

А. Характеризация формы 1 соединения А

В одном варианте осуществления в настоящем описании изобретения предложена твердая форма соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 2 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 2 соединения А имеющая диаграмму XRPD, соответствующую изображенной на фиг. 1. В других вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена смесь формы 2 соединения А и формы 3 соединения А, в которой форма 2 соединения А преобладает. Эти формы можно различить методом XRPD (см. фиг. 1).

В одном варианте осуществления анализ формы 1 соединения А методом МПС обнаружил небольшие частицы без выраженной морфологии, с некоторой агломерацией и двойным лучепреломлением (см. фиг. 2).

В другом варианте осуществления ТГ (термогравиметрический) анализ формы 1 соединения А показал 0,6% потерю веса до 200°C, с последующей декомпозицией. В ДТА наблюдалось комплексное термическое событие с началом при 184°C, с эндотермическим пиком при 186°C, экзотермическим пиком при 188°C и большим эндотермическим пиком при 193°C (см. фиг. 3).

В другом варианте осуществления ДСК анализ формы 1 соединения А при начальном нагреве показал комплексное термическое событие с началом при 184°C, с эндотермическим пиком при 186°C, экзотермическим пиком при 188°C и большим эндотермическим пиком при 193°C (см. фиг. 4). В цикле охлаждения наблюдался экзотермический пик с началом при 153°C, с пиком при 151°C (см. фиг. 5). При втором нагреве наблюдалось два эндотермических события; меньший пик с началом при 185°C, с пиком при 187°C, и второй более интенсивный пик с началом при 191°C, с пиком при 193°C (см. фиг. 6).

Форму 1 соединения А анализировали методом ¹H ЯМР после растворения в

ДМСО-d₆. В одном варианте осуществления полученный ¹H ЯМР спектр (см. фиг. 7) показал соответствие структуре формы 1 соединения А.

В. Характеризация формы 2 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 2 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 2 соединения А, имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 8.

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции одного или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в Таблице 1.

Таблица 1. Пики в диаграмме XPRD для формы 2 соединения А

№	Положение [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояние [Å]	Высота [импульсы]	Отн. Инт. [%]
1	5,5139	16,02804	2184,86	69,89
2	7,1405	12,38014	368,19	11,78
3	8,1338	10,87038	149,51	4,78
4	11,0081	8,03759	3125,97	100
5	11,5343	7,67211	1545,01	49,42
6	12,9135	6,85563	582,53	18,64
7	13,6473	6,48861	353,43	11,31
8	14,1422	6,26266	456,89	14,62
9	14,6119	6,06237	776,04	24,83
10	14,9124	5,94089	1246,87	39,89
11	15,3496	5,77263	385,8	12,34
12	16,5426	5,35893	1285,32	41,12
13	17,291	5,12861	78,64	2,52
14	18,1679	4,88302	710,37	22,72
15	19,1749	4,62879	2077,87	66,47
16	19,8994	4,46188	336,46	10,76
17	20,4374	4,34561	1087,39	34,79
18	20,8344	4,26369	2041,58	65,31
19	21,169	4,19705	594,79	19,03
20	21,4806	4,13686	1694,01	54,19
21	22,4725	3,95647	744,1	23,8
22	22,681	3,92057	1199,9	38,38
23	22,9286	3,87879	777,68	24,88
24	23,7574	3,74532	423,21	13,54
25	24,1837	3,68025	908,84	29,07
26	25,1025	3,54759	187,88	6,01
27	25,6658	3,47099	166,65	5,33
28	26,8125	3,3251	121,59	3,89
29	28,1745	3,16738	61,53	1,97
30	28,937	3,08563	61,98	1,98
31	30,2008	2,95933	110,63	3,54
32	31,7616	2,81737	150,45	4,81
33	33,116	2,70518	61,87	1,98

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции двух или больше пиков,

выбранных из перечисленных ниже в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции трех или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции четырех или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пяти или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции шести или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции семи или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции восьми или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции всех пиков, перечисленных в таблице 1.

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере восьми пиков, соответствующих восьми наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $1 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере семи пиков, соответствующих семи наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $1 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере шести пиков, соответствующих шести наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $1 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

2θ.

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере пяти пиков, соответствующих пяти наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $1 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере пяти следующих пиков: примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 19,17, примерно 20,83, и примерно 21,48 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере четырех пиков, соответствующих четырем наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $1 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере четырех следующих пиков: примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 19,17, и примерно 20,83 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере трех пиков, соответствующих трем наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $1 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере трех следующих пиков: примерно 5,51, примерно 11,01, и примерно 19,17 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере двух пиков,

соответствующих двум наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $1 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере одного пика, соответствующего наиболее интенсивному пику (по проценту относительной интенсивности) в таблице $1 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции одного или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции двух или больше пиков, например по меньшей мере двух наиболее интенсивных пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции трех или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции четырех или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно \pm

0,2 градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пяти или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции шести или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции семи или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции восьми или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пиков с локализацией примерно 5,51, примерно 11,01, примерно 11,53, примерно 14,91, примерно 16,54, примерно 19,17, примерно 20,83, примерно 21,48, примерно 22,68, примерно 24,18 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$

градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В другом варианте осуществления МПС (микроскопия в поляризованном свете) анализ формы 2 соединения А показал, что данное твердое вещество имеет игловидную морфологию с агломерацией и двойным лучепреломлением.

В другом варианте осуществления ТГ (термогравиметрический) анализ формы 2 соединения А показал 0,9% потерю веса до 200°C и декомпозицию. В другом варианте осуществления в ДТА наблюдалось несколько термических событий с началом при примерно 183°C, эндотермическим пиком при 186°C, экзотермическим пиком при 188°C и вторым эндотермическим пиком при 192°C (см. фиг. 10).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 2 соединения А, имеющая ТГ/ДТА термограмму, соответствующую фиг. 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по ДТА термограмме с началом примерно при 183°C, с эндотермическим пиком при 186°C, экзотермическим пиком при 188°C и вторым эндотермическим пиком при 192°C.

В другом варианте осуществления ДСК анализ формы 2 соединения А показал неглубокий эндотермический пик при начальном нагреве с началом при 122°C и пиком при 132°C. За этим следует несколько термических событий с началом при 183°C, с небольшим эндотермическим пиком при 186°C, экзотермическим пиком при 187°C и большим эндотермическим пиком при 192°C (см. фиг. 11). В цикле охлаждения было замечено единственное экзотермическое событие с началом при 151°C и пиком при 149°C (см. фиг. 12). Во время второго цикла нагрева было зарегистрировано небольшое экзотермическое событие с началом при 172°C и пиком при 180°C. За этим следует большое эндотермическое событие с началом при 191°C и пиком при 192°C (см. фиг. 13).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 2 соединения А, имеющая ДСК термограмму, соответствующую фиг. 11, фиг. 12 и фиг. 13. В некоторых вариантах осуществления, форма 2 соединения А идентифицируется в композиции по ДСК термограмме, содержащей в первом цикле нагрева неглубокий эндотермический пик с началом при 122°C и характеристическим пиком при 132°C, за которым следует, с началом при 183°C, второй характеристический небольшой эндотермический пик при 186°C, второй характеристический экзотермический пик при 187°C и большой характеристический эндотермический пик при 192°C; в цикле охлаждения было зарегистрировано единственное характеристическое экзотермическое событие с началом при 151°C и пиком при 149°C; а во втором цикле нагрева было зарегистрировано характеристическое

небольшое экзотермическое событие с началом при 172°C и характеристическим пиком при 180°C, за которым следует имеющий начало при 191°C характеристический пик при 192°C.

Форму 2 соединения А анализировали методом ^1H ЯМР после растворения в ДМСО- d_6 . В другом варианте осуществления полученный ^1H ЯМР спектр (см. фиг. 14) показал соответствие структуре формы 2 соединения А.

В другом варианте осуществления форму 2 соединения А анализировали методом ИК-Фурье для сравнения (см. фиг. 15).

В другом варианте осуществления анализ чистоты формы 2 соединения А методом ВЭЖХ показал чистоту 99,3%.

В другом варианте осуществления ГСП анализ формы 2 соединения А показал, что она является слабо гигроскопичной с поглощением 0,37% в диапазоне 0-90% ОВ. Исследованное вещество анализировали после ГСП анализа методом XRPD и обнаружили, что оно представляет собой форму 2 соединения А.

В другом варианте осуществления исследование растворимости в воде формы 2 соединения А показало растворимость $<0,1$ мг/мл, и значение рН раствора после растворения составляло 6,4. Оставшееся в избытке после анализа твердое вещество исследовали методом XRPD и обнаружили, что оно представляет собой форму 2 соединения А.

В другом варианте осуществления анализ VT-XRPD формы 2 соединения А проводили согласно программе нагрева, представленной ниже в таблице 2:

Таблица 2. Программа нагрева для VT-XRPD формы 2 соединения А

Температура	Процедура
25°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 2°C/мин до следующей температуры
50°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 2°C/мин до следующей температуры
100°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 2°C/мин до следующей температуры
150°C	Сканирование, затем пауза 5 минут, затем нагрев со скоростью 1°C/мин до следующей температуры
160°C	Сканирование, затем пауза 5 минут, затем нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
165°C	Сканирование, затем пауза 5 минут, затем нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
170°C	Сканирование, затем пауза 5 минут, затем нагрев со скоростью 1°C/мин до следующей температуры
180°C	Сканирование, затем пауза 10 минут перед следующим сканированием
25°C	Охлаждение до определенной температуры и скан

В другом варианте осуществления твердую форму формы 2 соединения А при каждой температуре исследовали методом XRPD, и полученные результаты показаны ниже в таблице 3.

Таблица 3. Результаты VT-XRPD для формы 2 соединения А

Температура	Полиморфная форма
25°C	форма 2
50°C	форма 2
100°C	форма 2
150°C	Похожа на форму 2
160°C	Частично кристаллическая
165°C	Частично кристаллическая
170°C	Аморфная
180°C	Аморфная
180°C (после 10 минут выдерживания)	Аморфная
25°C	Аморфная

В другом варианте осуществления проводили высокотемпературную микроскопию формы 2 соединения А по описанной в настоящем документе методике. Было обнаружено, что форма 2 соединения А начинает плавиться примерно при 143°C, и вещество полностью расплавлялось после нагревания до 148°C.

С. Характеризация формы 3 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 3 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 3 соединения А имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 16.

Д. Характеризация формы 4 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 4 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 4 соединения А, имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 17.

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции одного или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 4.

Таблица 4. XRPD пики для формы 4 соединения А

№	Положение [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояние [Å]	Высота [импульсы]	Отн. Инт. [%]
1	5,4342	16,26283	693,72	40,75
2	8,147	10,85271	443,67	26,06
3	10,887	8,12677	214,39	12,59
4	13,6239	6,49969	1067,48	62,71
5	14,1617	6,25406	707,43	41,56
6	14,611	6,06274	1349,19	79,26
7	15,1464	5,84962	123,53	7,26
8	15,8296	5,59865	181,47	10,66
9	16,3411	5,42453	261,59	15,37
10	17,3936	5,0986	187,21	11

№	Положение [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояние [\AA]	Высота [импульсы]	Отн. Инт. [%]
11	18,4431	4,81076	1192,5	70,05
12	19,1097	4,64443	94,4	5,55
13	19,9272	4,45571	634,39	37,27
14	21,1474	4,20129	209,02	12,28
15	22,6233	3,93043	385,21	22,63
16	22,9665	3,87248	1702,33	100,0
17	23,4359	3,79596	263,58	15,48
18	23,7277	3,74994	543,89	31,95
19	24,6717	3,60856	92,73	5,45
20	25,1909	3,53535	193,25	11,35
21	25,7845	3,45529	99,32	5,83
22	27,2593	3,2716	39,23	2,3
23	28,1532	3,16973	118,26	6,95
24	31,242	2,86303	30,28	1,78
25	33,1495	2,70252	167,4	9,83

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции двух или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции трех или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции четырех или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пяти или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции шести или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции семи или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 4. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции всех пиков, перечисленных в таблице 4.

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере восьми пиков, соответствующих восьми наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице 4 $\pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в

композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере семи пиков, соответствующих семи наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $4 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере шести пиков, соответствующих шести наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $4 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере пяти пиков, соответствующих пяти наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $4 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере пяти следующих пиков: примерно 13,62, примерно 14,16, примерно 14,61, примерно 18,44, и примерно 22,97 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере четырех пиков, соответствующих четырем наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $4 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере четырех следующих пиков: примерно 13,62, примерно 14,61, примерно 18,44, и примерно 22,97 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере трех пиков,

соответствующих трем наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $4 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере трех следующих пиков: примерно 14,61, примерно 18,44, и примерно 22,97 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере двух пиков, соответствующих двум наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $4 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере одного пика, соответствующего наиболее интенсивному пику (по проценту относительной интенсивности) в таблице $4 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции одного или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 13,62, примерно 14,16, примерно 14,61, примерно 18,44, примерно 19,92, примерно 22,97, примерно 23,73 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции двух или больше пиков, например по меньшей мере двух наиболее интенсивных пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 13,62, примерно 14,16, примерно 14,61, примерно 18,44, примерно 19,92, примерно 22,97, примерно 23,73 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции трех или больше пиков,

выбранных из пиков с локализацией примерно 13,62, примерно 14,16, примерно 14,61, примерно 18,44, примерно 19,92, примерно 22,97, примерно 23,73 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции четырех или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 13,62, примерно 14,16, примерно 14,61, примерно 18,44, примерно 19,92, примерно 22,97, примерно 23,73 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пяти или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 13,62, примерно 14,16, примерно 14,61, примерно 18,44, примерно 19,92, примерно 22,97, примерно 23,73 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции шести или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 13,62, примерно 14,16, примерно 14,61, примерно 18,44, примерно 19,92, примерно 22,97, примерно 23,73 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пиков с локализацией примерно 13,62, примерно 14,16, примерно 14,61, примерно 18,44, примерно 19,92, примерно 22,97, примерно 23,73 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В другом варианте осуществления МПС (микроскопия в поляризованном свете) анализ формы 4 соединения А показал, что данное вещество имеет плосковытянутую морфологию с агломерацией и двойным лучепреломлением.

В другом варианте осуществления ТГ (термогравиметрический) анализ формы 4 соединения А показал 1,0% потерю веса до 200°C и декомпозицию. В другом варианте осуществления в ДТА наблюдался неглубокий эндотермический пик с началом при 127°C с пиком при 135°C, затем большое эндотермическое событие с началом при 191°C, с

пиком при 193°C (см. фиг. 19).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 4 соединения А, имеющая ТГ/ДТА термограмму, соответствующую фиг. 19. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по ДТА термограмме, имеющей неглубокий эндотермический пик с началом при 127°C с пиком при 135°C, и большое эндотермическое событие с началом при 191°C, с пиком при 193°C.

В другом варианте осуществления ДСК анализ формы 4 соединения А показал неглубокий эндотермический пик при начальном нагреве с началом при 122°C, с пиком при 130°C. За этим следует большое эндотермическое событие с началом при 190°C с пиком при 192°C (см. фиг. 20). В цикле охлаждения, наблюдалось единственное экзотермическое событие с началом при 151°C, с пиком при 150°C (см. фиг. 21). Во время второго цикла нагрева, наблюдалось небольшое эндотермическое событие с началом при 183°C с пиком при 180°C. Оно соединялось с большим эндотермическим пиком при 193°C (см. фиг. 22).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 4 соединения А, имеющая ДСК термограмму, соответствующую фиг. 20, фиг. 21 и фиг. 22. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по ДСК термограмме, содержащей в первом цикле нагрева неглубокий эндотермический пик с началом при 122°C, с характеристическим пиком при 130°C, затем, с началом при 190°C, большое эндотермическое событие с характеристическим пиком при 192°C; в цикле охлаждения – экзотермическое событие с началом при 151°C с характеристическим пиком при 150°C; и во втором цикле нагрева – небольшое экзотермическое событие с началом при 183°C с характеристическим пиком при 180°C, соединяющееся с большим характеристическим эндотермическим пиком при 193°C.

Форму 4 соединения А анализировали методом ^1H ЯМР после растворения в ДМСО- d_6 . В другом варианте осуществления полученный ^1H ЯМР спектр (см. фиг. 23) показал соответствие структуре формы 4 соединения А.

В другом варианте осуществления форму 4 соединения А анализировали методом ИК-Фурье спектроскопии (см. фиг. 24).

В другом варианте осуществления анализ чистоты формы 4 соединения А методом ВЭЖХ показал степень чистоты 99,5%.

В другом варианте осуществления ГСП анализ формы 4 соединения А показал, что она является слабо гигроскопичной с поглощением 0,4% при 90% ОВ. Исследованное

вещество анализировали после ГСП анализа методом XRPD и обнаружили, что оно представляет собой форму 4 соединения А.

В другом варианте осуществления исследование растворимости в воде формы 4 соединения А показало растворимость $<0,1$ мг/мл, и значение pH раствора после растворения составляло 6,3. Оставшееся в избытке после анализа твердое вещество исследовали методом XRPD и обнаружили, что оно представляет собой форму 4 соединения А.

В другом варианте осуществления анализ VT-XRPD формы 4 соединения А проводили согласно программе нагрева, представленной ниже в таблице 5.

Таблица 5. Программа нагрева для VT-XRPD формы 4 соединения А

Температура	Процедура
25°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
50°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
60°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
70°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
80°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
90°C	Сканирование, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
100°C	Сканирование и пауза 5 минут, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
110°C	Сканирование и пауза 5 минут, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
120°C	Сканирование и пауза 5 минут, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
130°C	Сканирование и пауза 5 минут, затем нагрев за 10 минут до следующей температуры
140°C	Сканирование, затем охлаждение до стартовой температуры
25°C	Сканирование при этой температуре

В другом варианте осуществления твердую форму формы 4 соединения А при каждой температуре исследовали методом XRPD, и полученные результаты показаны ниже в таблице 6:

Таблица 6. Результаты для VT-XRPD формы 4 соединения А

Температура	Полиморфная форма
25°C	форма 4
50°C	форма 4
60°C	форма 4
70°C	форма 4
80°C	форма 4
95°C	форма 4
100°C	форма 4
110°C (выдерживание 5 минут)	форма 4 + дополнительные пики
120°C (выдерживание 5 минут)	форма 4 + дополнительные пики
130°C (выдерживание 5 минут)	форма 4 + форма 9
140°C (выдерживание 5 минут)	форма 9
25°C	форма 9

В другом варианте осуществления высокотемпературную микроскопию формы 4 соединения А проводили по описанной в настоящем документе методике. Было

обнаружено, что форма 4 соединения А начинает плавиться примерно при 138°C, и вещество полностью расплавлялось после нагревания до 160°C.

Е. Характеризация формы 5 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 5 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 5 соединения А имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 25.

Ф. Характеризация формы 6 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 6 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 6 соединения А имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 26.

Г. Характеризация формы 7 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 7 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 7 соединения А имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 27.

Н. Характеризация формы 8 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 8 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 8 соединения А имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 28.

И. Характеризация формы 9 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 9 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 9 соединения А имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 29.

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции одного или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 7.

Таблица 7. Пики в диаграмме XRPD для формы 9 соединения А

№	Положение [$^{\circ} 2\theta$]	d-расстояние [Å]	Высота [импульсы]	Отн. Инт. [%]
1	3,0544	28,92663	1035,69	100,00
2	6,1066	14,47375	186,78	18,03
3	9,1718	9,64232	61,31	5,92
4	10,6856	8,27949	319,44	30,84
5	13,0577	6,78022	231,16	22,32
6	14,6683	6,03917	237,30	22,91
7	15,3322	5,77914	392,46	37,89
8	16,4080	5,40257	83,49	8,06
9	18,0795	4,90670	604,36	58,35
10	20,3496	4,36056	53,27	5,14
11	20,9827	4,23389	358,34	34,60
12	23,1871	3,83294	129,61	12,51
13	23,4925	3,78694	445,22	42,99
14	25,2458	3,52778	318,18	30,72

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XRPD композиции двух или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XRPD композиции трех или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XRPD композиции четырех или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XRPD композиции пяти или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XRPD композиции шести или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XRPD композиции семи или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XRPD композиции всех пиков, перечисленных в таблице 7.

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XRPD композиции по меньшей мере восьми пиков, соответствующих восьми наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице 7 $\pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в

композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере семи пиков, соответствующих семи наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $7 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере шести пиков, соответствующих шести наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $7 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере пяти пиков, соответствующих пяти наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $7 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере пяти следующих пиков: примерно 3,05, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, и примерно 23,49 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере четырех пиков, соответствующих четырем наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $7 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере четырех следующих пиков: примерно 3,05, примерно 15,33, примерно 18,08, и примерно 23,49 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере трех пиков,

соответствующих трем наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $7 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере трех следующих пиков: примерно 3,05, примерно 18,08, и примерно 23,49 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере двух пиков, соответствующих двум наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $7 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере одного пика, соответствующего наиболее интенсивному пику (по проценту относительной интенсивности) в таблице $7 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции одного или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 3,05, примерно 6,107, примерно 10,69, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, примерно 23,49, примерно 25,25 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции двух или больше пиков, например по меньшей мере двух наиболее интенсивных пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 3,05, примерно 6,107, примерно 10,69, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, примерно 23,49, примерно 25,25 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции трех или больше пиков,

выбранных из пиков с локализацией примерно 3,05, примерно 6,107, примерно 10,69, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, примерно 23,49, примерно 25,25 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции четырех или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 3,05, примерно 6,107, примерно 10,69, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, примерно 23,49, примерно 25,25 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пяти или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 3,05, примерно 6,107, примерно 10,69, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, примерно 23,49, примерно 25,25 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции шести или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 3,05, примерно 6,107, примерно 10,69, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, примерно 23,49, примерно 25,25 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пиков с локализацией примерно 6,107, примерно 10,69, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, примерно 23,49, примерно 25,25 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В другом варианте осуществления анализ формы 9 соединения А методом МПС (микроскопия в поляризованном свете) показал, что данное вещество имеет плоскую морфологию с агломерацией и двойным лучепреломлением.

В другом варианте осуществления ТГ (термогравиметрический) анализ формы 9 соединения А показал потерю веса 0,4% до 200°C и декомпозицию. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 191°C с пиком при 192°C (см. фиг. 31).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании

изобретения предложена форма 9 соединения А, имеющая ТГ/ДТА термограмму, соответствующую фиг. 31. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по ДТА термограмме с эндотермическим событием с началом при 191°C и пиком при 192°C.

В другом варианте осуществления ДСК анализ формы 9 соединения А показал при первом нагреве слабое экзотермическое событие с началом при 42°C и с пиком при 55°C, затем неглубокий эндотермический пик с началом при 127°C и с пиком при 133°C. После этого следовало большое эндотермическое событие с началом при 189°C и с пиком при 192°C (см. фиг. 32). В цикле охлаждения наблюдалось единственное экзотермическое событие с началом при 157°C и с пиком при 155°C (см. фиг. 33). Во время второго цикла нагрева наблюдалось небольшое экзотермическое событие с началом при 140°C и с пиком при 142°C, за которым следовало комплексное эндотермическое событие с началом 181°C и пиком при 187°C, и второе начало при 190°C и пик при 192°C (см. фиг. 34).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 9 соединения А, имеющая ДСК термограмму, соответствующую фиг. 32, фиг. 33 и фиг. 34. В некоторых вариантах осуществления, форма 9 соединения А идентифицируется в композиции по ДСК термограмме, содержащей в первом цикле нагрева большое эндотермическое событие с началом при 189°C, с характеристическим пиком при 192°C; в цикле охлаждения – единственное экзотермическое событие с началом при 157°C, с характеристическим пиком при 155°C; и во втором цикле нагрева – комплексное эндотермическое событие с началом при 181°C и характеристическим пиком при 187°C, и второе начало при 190°C с характеристическим пиком при 192°C.

Форму 9 соединения А анализировали методом ^1H ЯМР после растворения в ДМСО- d_6 . В другом варианте осуществления полученный ^1H ЯМР спектр (см. фиг. 35) показал соответствие структуре формы 9 соединения А.

В другом варианте осуществления форму 9 соединения А анализировали методом ИК-Фурье для сравнения (см. фиг. 36).

В другом варианте осуществления анализ чистоты методом ВЭЖХ формы 9 соединения А показал степень чистоты 97,6%.

В другом варианте осуществления ГСП анализ формы 9 соединения А показал, что она является слабо гигроскопичной с поглощением 0,8% при 90% ОВ. Исследованное вещество анализировали после ГСП анализа методом XPRD и обнаружили, что оно представляет собой форму 9 соединения А.

В другом варианте осуществления исследование растворимости в воде формы 9

соединения А показало растворимость <0,1 мг/мл, и значение рН раствора после растворения составляло 7,3. Оставшееся в избытке после анализа твердое вещество исследовали методом XRPD и обнаружили, что оно превратилось в форму 4 соединения А.

В другом варианте осуществления анализ VT-XRPD формы 9 соединения А проводили согласно программе нагрева, представленной ниже в таблице 8:

Таблица 8. Программа нагрева для VT-XRPD формы 9 соединения А

Температура	Процедура
25°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 5°C/мин до следующей температуры
50°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 5°C/мин до следующей температуры
100°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 3,3°C/мин до следующей температуры
150°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
155°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
160°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
165°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
170°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 1°C/мин до следующей температуры
180°C	Сканирование, затем охлаждение до 25°C
25°C	Сканирование при этой температуре

В другом варианте осуществления твердую форму формы 9 соединения А при каждой температуре исследовали методом XRPD, и полученные результаты показаны ниже в таблице 9.

Таблица 9. Результаты для VT-XRPD формы 9 соединения А

Температура	Полиморфная форма
25°C	форма 9
50°C	форма 9
100°C	форма 9
150°C	форма 9
155°C	Обнаружено изменение формы – Схоже с формой 9
160°C	Схоже с формой 9
165°C	Частично кристаллическая
170°C	Частично кристаллическая
180°C	Аморфная
25°C	Аморфная

В другом варианте осуществления высокотемпературную микроскопию формы 9 соединения А проводили по описанной в настоящем документе методике. Было обнаружено, что форма 9 соединения А начинает плавиться примерно при 156°C, и вещество полностью расплавлялось после нагревания до 172°C.

J. Характеризация формы 10 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 10 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 10 соединения А имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 37.

В другом варианте осуществления ТГ (термогравиметрический) анализ формы 10 соединения А показал потерю веса примерно 6,3 % относительно начала нагревания (см. фиг. 38). Наблюдаемая потеря веса соответствует 0,34 эквивалентам тетрагидрофурана.

В другом варианте осуществления ДТА анализ формы 10 соединения А показал слабое эндотермическое событие примерно при 186°C, за которым следует экзотермическое событие примерно при 189°C, что соответствует перекристаллизации, наблюдаемой в форме 1 соединения А и форме 2 соединения А. Большая эндотерма плавления наблюдается примерно при 192°C (см. фиг. 38).

Термический анализ показал, что форма 10 соединения А представляет собой тетрагидрофурановый сольват, который десольватируется при нагревании и превращается в форму 1 соединения А и форму 2 соединения А.

К. Характеризация формы 11 соединения А

В одном варианте осуществления настоящее изобретение касается твердой формы соединения А, которая в настоящем документе именуется формой 11 соединения А. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 11 соединения А имеющая диаграмму XPRD, соответствующую изображенной на фиг. 39.

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции одного или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10.

Таблица 10. Пики в диаграмме XPRD для формы 11 соединения А

№	Положение [2θ]	d-расстояние [Å]	Высота [импульсы]	Отн. Инт. [%]
1	6,2346	14,17671	1028,93	35,41
2	8,1142	10,89653	167,21	5,75
3	11,3991	7,76281	2541,18	87,45
4	11,6865	7,57253	644,88	22,19
5	11,9401	7,41226	439,99	15,14
6	13,2296	6,69252	100,33	3,45
7	14,4446	6,13221	217,69	7,49
8	15,0763	5,87665	614,9	21,16
9	15,5059	5,71479	293,84	10,11
10	15,9629	5,55221	497,52	17,12
11	16,4898	5,37596	373,32	12,85
12	16,8026	5,27658	335,7	11,55
13	17,3217	5,11959	303,52	10,45

№	Положение [$^{\circ}2\theta$]	d-расстояние [Å]	Высота [импульсы]	Отн. Инт. [%]
14	17,6002	5,03921	223,53	7,69
15	18,8108	4,71754	221,11	7,61
16	19,4817	4,55659	879,13	30,25
17	19,9804	4,44397	439,72	15,13
18	20,1868	4,39899	320,34	11,02
19	20,5167	4,329	1724,71	59,35
20	21,3968	4,15287	2905,87	100
21	21,7353	4,08896	359,16	12,36
22	22,4708	3,95676	677,18	23,3
23	22,8636	3,88967	805,6	27,72
24	23,1521	3,84184	483,38	16,63
25	23,4425	3,7949	969,09	33,35
26	23,6149	3,76759	1174,92	40,43
27	23,8389	3,73269	381,29	13,12
28	24,3967	3,64861	440,48	15,16
29	24,9391	3,57046	95,4	3,28
30	25,6838	3,46861	382,7	13,17
31	26,7804	3,32901	96,5	3,32
32	27,3368	3,2625	114,63	3,94
33	29,6248	3,01554	95,05	3,27
34	30,0408	2,97472	70,19	2,42
35	30,4322	2,93734	118,33	4,07
36	30,9364	2,89061	49,28	1,7
37	31,9063	2,80492	81,43	2,8
38	33,4981	2,67519	66,06	2,27

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции двух или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции трех или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции четырех или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пяти или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции шести или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции семи или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции восьми или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD

композиции девяти или больше пиков, выбранных из перечисленных ниже в таблице 10. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции всех пиков, перечисленных в таблице 10.

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере восьми пиков, соответствующих восьми наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $10 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере семи пиков, соответствующих семи наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $10 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере шести пиков, соответствующих шести наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $10 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере пяти пиков, соответствующих пяти наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $10 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере пяти следующих пиков: примерно 3,05, примерно 15,33, примерно 18,08, примерно 20,98, и примерно 23,49 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере четырех

пиков, соответствующих четырем наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $10 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере четырех следующих пиков: примерно 3,05, примерно 15,33, примерно 18,08, и примерно 23,49 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере трех пиков, соответствующих трем наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $10 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ . Например, в частных вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере трех следующих пиков: примерно 3,05, примерно 18,08, и примерно 23,49 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере двух пиков, соответствующих двум наиболее интенсивным пикам (по проценту относительной интенсивности) в таблице $10 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции по меньшей мере одного пика, соответствующего наиболее интенсивному пику (по проценту относительной интенсивности) в таблице $10 \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции одного или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44,

примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции двух или больше пиков, например по меньшей мере двух наиболее интенсивных пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44, примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции трех или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44, примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции четырех или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44, примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пяти или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44, примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции шести или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44,

примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции семи или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44, примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции восьми или больше пиков, выбранных из пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44, примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по наличию в диаграмме XPRD композиции пиков с локализацией примерно 11,40, примерно 11,69, примерно 15,08, примерно 19,48, примерно 20,52, примерно 21,40, примерно 22,47, примерно 23,44, примерно 23,61 градусов $2\theta \pm 0,3$ градусов 2θ , более предпочтительно $\pm 0,2$ градусов 2θ , еще более предпочтительно $\pm 0,1$ градусов 2θ , наиболее предпочтительно $\pm 0,05$ градусов 2θ .

В другом варианте осуществления МПС (микроскопия в поляризованном свете) анализ формы 11 соединения А показал, что данное вещество имеет вид мелких частиц со стержневидной морфологией, с агломерацией и двойным лучепреломлением (см. фиг. 40).

В другом варианте осуществления ТГ (термогравиметрический) анализ формы 11 соединения А показал потерю веса 1,1% до 200°C и декомпозицию. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 191°C и с пиком при 192°C (см. фиг. 41).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 11 соединения А, имеющая ТГ/ДТА термограмму, соответствующую фиг. 41. В некоторых вариантах осуществления, форма 4 соединения А идентифицируется в композиции по ДТА термограмме с эндотермическим событием с началом при 191°C и с пиком при 192°C.

В другом варианте осуществления ДСК анализ формы 11 соединения А показал

при начальном нагреве слабое экзотермическое событие с началом при 41°C, с пиком при 50°C, затем неглубокий эндотермический пик с началом при 116°C, с пиком при 122°C. За этим следует небольшое экзотермическое событие с началом при 176°C, с пиком при 180°C, соединенное с большим эндотермическим событием с началом при 188°C, с пиком при 192°C (см. фиг. 42). В цикле охлаждения наблюдалось единственное экзотермическое событие с началом при 148°C, с пиком при 147°C (см. фиг. 43). Во время второго цикла нагрева были отмечены два эндотермических события, первое с началом при 184°C и пиком при 187°C, и второе с началом при 191°C и пиком при 192°C (см. фиг. 44).

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, в настоящем описании изобретения предложена форма 11 соединения А, имеющая ДСК термограмму, соответствующую фиг. 42, фиг. 43 и фиг. 44. В некоторых вариантах осуществления, форма 11 соединения А идентифицируется в композиции по ДСК термограмме, содержащей в первом цикле нагрева слабое экзотермическое событие с началом при 41°C и характеристическим пиком при 50°C, за которым следует неглубокий эндотермический пик с началом при 116°C и характеристическим пиком при 122°C, после этого небольшое экзотермическое событие с началом при 176°C и характеристическим пиком при 180°C, соединенное с большим эндотермическим событием с началом при 188°C и характеристическим пиком при 192°C; единственное экзотермическое событие с началом при 148°C и пиком при 147°C; и во втором цикле нагрева – первое эндотермическое событие с началом при 184°C и с характеристическим пиком при 187°C, и второе эндотермическое событие с началом при 191°C и с характеристическим пиком при 192°C.

Форму 11 соединения А анализировали методом ¹H ЯМР после растворения в ДМСО-d₆. В другом варианте осуществления полученный ¹H ЯМР спектр (см. фиг. 45) показал соответствие структуре формы 11 соединения А.

В другом варианте осуществления форму 11 соединения А анализировали методом ИК-Фурье для сравнения (см. фиг. 46).

В другом варианте осуществления анализ чистоты формы 11 соединения А методом ВЭЖХ показал степень чистоты 99,6%.

В другом варианте осуществления ГСП анализ формы 11 соединения А показал, что она является слабо гигроскопичной с поглощением 0,5% при 90% ОВ. Исследованное вещество анализировали после ГСП анализа методом XPRD и обнаружили, что оно представляет собой смесь формы 4 соединения А и формы 11 соединения А.

В другом варианте осуществления исследование растворимости в воде формы 4 соединения А показало растворимость <0,1 мг/мл, и значение рН раствора после растворения составляло 4,9. Оставшееся в избытке после анализа твердое вещество

исследовали методом XRPD и обнаружили, что оно представляет собой смесь формы 4 соединения А и формы 11 соединения А.

В другом варианте осуществления анализ VT-XRPD формы 11 соединения А проводили согласно программе нагрева, представленной ниже в таблице 11.

Таблица 11. Программа нагрева для VT-XRPD формы 11 соединения А

Температура	Процедура
25°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 2°C/мин до следующей температуры
50°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 2°C/мин до следующей температуры
100°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 1°C/мин до следующей температуры
150°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
155°C	Пауза 5 минут, затем сканирование и нагрев со скоростью 1°C/мин до следующей температуры
160°C	Пауза 5 минут, затем сканирование и нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
165°C	Пауза 5 минут, затем сканирование и нагрев со скоростью 0,5°C/мин до следующей температуры
170°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 1°C/мин до следующей температуры
180°C	Сканирование, затем нагрев со скоростью 1°C/мин до следующей температуры
190°C	Сканирование и затем охлаждение до 25°C
25°C	Сканирование при этой температуре

В другом варианте осуществления твердую форму 11 соединения А при каждой температуре исследовали методом XRPD и полученные результаты показаны ниже в таблице 12.

Таблица 12. Результаты для VT-XRPD формы 11 соединения А

Температура	Полиморфная форма
25°C	форма 11
50°C	форма 11
100°C	форма 11
150°C	Изменение формы
155°C	Частично кристаллическая
160°C	Частично кристаллическая
165°C	Частично кристаллическая
170°C	Частично кристаллическая
180°C	Частично кристаллическая
190°C	Аморфная
25°C	Аморфная

В другом варианте осуществления высокотемпературную микроскопию формы 11 соединения А проводили по описанной в настоящем документе методике. Было обнаружено, что форма 11 соединения А начинает плавиться примерно при 150°C, и вещество полностью расплавлялось после нагревания до 185°C.

Определение индекса Карра

При терапевтическом применении соединение А и твердые кристаллические

формы соединения А преимущественно вводят в виде подходящей дозированной формы (такой как капсулы, таблетки, стерильные инъекции, препараты для местного применения и т.д.). Для успешного производства таких дозированных форм (особенно в коммерческом масштабе) при соблюдении всех требований к качеству необходимо, чтобы активный фармацевтический ингредиент обладал приемлемыми реологическими характеристиками (текучестью). Активные фармацевтические ингредиенты с плохими реологическими свойствами часто несовместимы с промышленным оборудованием, таким как автоматические машины для высокоскоростного заполнения капсул, в которых используются гравитационные и/или вибрационные бункеры. Активные фармацевтические ингредиенты с плохими реологическими свойствами неспособны равномерно протекать по технологической линии, что приводит к значительным и неприемлемым отклонениям в получаемых дозированных формах. Поэтому в данной области хорошо известно, что при выборе формы активного фармацевтического ингредиента для разработки, реологические свойства этой формы являются важным фактором.

Хорошо известным критерием того, насколько хорошей текучестью обладает порошок, служит индекс Карра (см., например, Wang, Y.B. and Williams, R.O. III, «Powders» в Remington: Essentials of Pharmaceutics, Felton, L., ed., London: Pharmaceutical Press, 2013 at pp. 422-423). Измеряют объемную плотность порошка и его насыпную плотность (после уплотнения порошка в стандартном тестере насыпной плотности, таком как Gardco JV1000, Paul N. Gardner Company, Pompano Beach, FL, согласно стандартной методике, такой как описанная в Главе 616 в Фармакопее США). После определения объемной плотности и насыпной плотности порошка можно вычислить индекс Карра по следующему уравнению:

Индекс Карра = (насыпная плотность – объемная плотность) / насыпная плотность × 100.

Соотношение между индексом Карра и сыпучестью порошка обобщенно представлено ниже в таблице:

Индекс Карра	Сыпучесть
> 38	Чрезвычайно плохая
35-38	Очень плохая
23-35	Плохая
18-23	Умеренная
12-18	Хорошая
5-12	Прекрасная

Как соединение А, так и форму 4 соединения А микронизировали до характеристик $d_{50} \leq 3$ мкм и $d_{90} \leq 5$ мкм, и определяли их соответствующие индексы Карра. Соединение А показало индекс Карра 36 (т.е. очень плохая сыпучесть), а форма 4 соединения А

показала индекс Карра 8 (т.е. прекрасная сыпучесть).

Исследование стабильности

Для определения термодинамического соотношения между формой 4 соединения А и формой 11 соединения А, проводили тесты суспензии с использованием формы 4 соединения А и формы 11 соединения А в качестве затравки, и этанола и 1-пропанола в качестве растворителей. Образцы суспензии формы 4 соединения А и суспензии формы 11 соединения А отбирали для XRPD анализа после 24 часов при 40°C, после 2 часов при 5°C и после 24 часов при 5°C. Результаты всех четырех экспериментов показаны ниже в Таблице 13, при этом твердое вещество, выделенное во всех четырех экспериментах после 2 часов при 5°C и после 24 часов при 5°C, было идентифицировано как форма 4 соединения А.

В эксперименте с этанолом и формой 4 соединения А в качестве затравки была получена форма 4 соединения А во всех экспериментальных образцах, а в эксперименте с 1-пропанолом получали смесь формы 2 соединения А и формы 4 соединения А после 24 часов при 40°C. Это вещество превращалось обратно в форму 4 после охлаждения до 5°C.

Несмотря на то, что в двух экспериментах в качестве затравки использовалась форма 11 соединения А, ни в одном из образцов суспензий не было обнаружено формы 11 соединения А. В суспензии из этанола с формой 11 соединения А в качестве затравки была обнаружена форма 2 соединения А после 24 часов при 40°C, которая превращалась в форму 4 соединения А после охлаждения до 5°C. Было недостаточно твердого материала для XRPD анализа в эксперименте с 1-пропанолом и формой 11 соединения А в качестве затравки после 24 часов при 40°C, однако после 2 часов при 5°C количество твердого вещества увеличивалось, и оно было идентифицировано методом XRPD как форма 4 соединения А.

Таблица 13. Результаты XRPD анализа образцов суспензий

	Растворитель	Материал заправки	Твердое вещество после 24 часов при 40°C	Твердое вещество после 2 часов при 5°C	Твердое вещество после 24 часов при 5°C
1	Этанол	форма 4	форма 4	форма 4	форма 4
2	Этанол	форма 11	форма 2	форма 4	форма 4
3	1-Пропанол	форма 4	форма 2 + 4	форма 4	форма 4
4	1-Пропанол	форма 11	Недостаточно тв. вещ-ва	форма 4	форма 4

Исследование кристаллизации

Были проведены следующие исследования кристаллизации для формы 4 соединения А:

А. Исследование кристаллизации 1

В одном варианте осуществления исследование кристаллизации формы 4 соединения А проводили в концентрации 60 мг/мл, используя дегазированные этанол и воду. После полного растворения при 45°C, систему охлаждали до 30°C и фиксировали получение прозрачного раствора перед внесением заправки. Раствор с заправкой выдерживали примерно 1 час перед добавлением антирастворителя при 30°C. Были получены следующие результаты для образцов и финальных продуктов (высушенные твердые вещества):

1. Образец, отобранный после добавления антирастворителя, разделяли центрифугированием, и полученное твердое вещество анализировали методом XRPD. Было подтверждено, что данное вещество представляет собой форму 4.

2. Финальное твердое вещество анализировали методом XRPD в виде и влажного, и сухого твердого вещества, и было показано, что оба образца представляют собой форму 4.

3. Твердое вещество было выделено с выходом 90%, и чистота твердого продукта составляла 99,6%, согласно данным ВЭЖХ.

4. Маточный раствор имел концентрацию 0,7 мг/мл, что соответствует теоретическому выходу 98%. Чистота в маточном растворе была определена равной 88%. Промывной раствор имел концентрацию < 0,1 мг/мл.

5. МПС анализ сухого твердого продукта показал, что он представляет собой плоские кристаллы с агломерацией и двойным лучепреломлением.

6. ТГ (термогравиметрический) анализ твердого продукта показал потерю веса 0,3% до примерно 220°C, с последующей декомпозицией. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 118°C и пиком при 127°C. За этим следует второе, более сильное эндотермическое событие с началом при 191°C, с пиком при 192°C, вероятно связанное с плавлением вещества.

7. Анализ по методу Карла Фишера проводили по методике прямого добавления на трех образцах твердого продукта. Среднее содержание влаги было определено равным 0,53 вес.%.

8. ГХ анализ высушенного твердого продукта показал остаточное содержание этанола 188 м.д.

9. Проводили анализ распределения частиц по размерам, и были получены следующие результаты:

$D_{10} = 8,0$ мкм

$D_{50} = 22,1$ мкм

$D_{90} = 52,1$ мкм

В. Исследование кристаллизации 2

В другом варианте осуществления исследование кристаллизации формы 4 соединения А проводили в концентрации 60 мг/мл, используя дегазированные 1-пропанол и воду. После полного растворения при 45°C, систему охлаждали до 30°C и фиксировали получение прозрачного раствора перед внесением затравки. Раствор с затравкой выдерживали примерно 1 час перед добавлением антирастворителя при 30°C. Были получены следующие результаты для образцов и финальных продуктов (высушенные твердые вещества):

1. Образец, отобранный после добавления антирастворителя, разделяли центрифугированием, и твердый продукт анализировали методом XRPD. Было подтверждено, что данное вещество представляет собой форму 4.

2. Выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD в виде и влажного, и сухого твердого вещества, и было показано, что оба образца представляют собой форму 4.

3. Финальное твердое вещество было выделено с выходом 80%, и чистота твердого продукта составляла 99,6%, согласно данным ВЭЖХ. Выход был снижен из-за операционных потерь.

4. Маточный раствор имел концентрацию 2,6 мг/мл, что соответствует теоретически выходу 93%. Чистота в маточном растворе была определена равной 84%. Промывной раствор имел концентрацию < 0,1 мг/мл.

5. МПС анализ сухого твердого продукта показал, что он представляет собой плоские кристаллы, с агломерацией и двойным лучепреломлением. Из-за большого размера частиц изображения регистрировали и при 20х, и при 10х увеличении.

6. ТГ (термогравиметрический) анализ твердого продукта показал потерю веса 0,1% до примерно 200°C, с последующей декомпозицией. В ДТА наблюдалось

эндотермическое событие с началом при 108°C и пиком при 116°C. За этим следует второе, более сильное эндотермическое событие с началом при 192°C и пиком при 193°C, вероятно связанное с плавлением вещества.

7. Анализ по методу Карла Фишера проводили по методике прямого добавления на двух образцах твердого продукта. Среднее содержание влаги было определено равным 0,08 вес.%.

8. ГХ анализ высушенного твердого продукта показал остаточное содержание 1-пропанола 391 м.д.

9. Проводили анализ распределения частиц по размерам, и были получены следующие результаты:

$$D_{10} = 18,1 \text{ мкм}$$

$$D_{50} = 65,1 \text{ мкм}$$

$$D_{90} = 152,9 \text{ мкм}$$

С. Исследование кристаллизации 3

В другом варианте осуществления исследование кристаллизации формы 4 соединения А проводили используя систему 1-пропанол:вода, и добавление антирастворителя проводили при пониженной температуре. Концентрация была такая же, как в исследовании кристаллизации 2. После полного растворения при 45°C, систему охлаждали до 30°C и фиксировали получение прозрачного раствора перед внесением затравки. Раствор с затравкой выдерживали примерно 1 час перед тем, как температуру колбы повысили до 35°C, что приводило к некоторому растворению затравки. Затем систему охлаждали до 30°C, после чего выдерживали 30 минут и затем охлаждали до 5°C. После этого добавляли антирастворитель при 5°C. Были получены следующие результаты для образцов и финальных продуктов высушенных твердых веществ:

1. Образец, отобранный после выдерживания при 5°C, отделяли центрифугированием, и полученный твердый продукт исследовали методом XRPD. Было подтверждено, что данное вещество представляет собой форму 4. Концентрация в маточном растворе образца была определена равной 52,8 мг/мл.

2. Выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD в виде и влажного, и сухого твердого вещества, и было показано, что оба образца представляют собой форму 4.

3. Твердое вещество было выделено с выходом 80%, и чистота твердого продукта составляла 99,6%, согласно данным ВЭЖХ.

4. Маточный раствор имел концентрацию 3,7 мг/мл, что соответствует теоретическому выходу 90%. Чистота в маточном растворе была определена равной 92%.

Промывной раствор имел концентрацию 0,2 мг/мл.

5. МПС анализ сухого твердого продукта показал, что он представляет собой плоские кристаллы, с агломерацией и двойным лучепреломлением.

6. ТГ (термогравиметрический) анализ твердого продукта показал потерю веса 0,1% до примерно 220°C, с последующей декомпозицией. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 113°C, с пиком при 119°C. За этим следует второе, более сильное эндотермическое событие с началом при 191°C, с пиком при 192°C, вероятно связанное с плавлением вещества.

7. Анализ по методу Карла Фишера проводили по методу прямого добавления на двух образцах твердого продукта. Среднее содержание влаги было определено равным 0,08 вес.%.

8. ГХ анализ высушенного твердого продукта показал остаточное содержание 1-пропанола 477 м.д.

9. Проводили анализ распределения частиц по размерам, и были получены следующие результаты:

$$D_{10} = 16,4 \text{ мкм}$$

$$D_{50} = 54,4 \text{ мкм}$$

$$D_{90} = 146,7 \text{ мкм}$$

D. Исследование кристаллизации 4

В другом варианте осуществления исследование кристаллизации формы 4 соединения А проводили при более высокой концентрации 65 мг/мл. Снова использовали систему растворителей 1-пропанол:вода, с финальным соотношением растворителей 65:35 об/об%. После полного растворения при 45°C, систему охлаждали до 30°C и фиксировали получение прозрачного раствора перед внесением затравки. Раствор с затравкой выдерживали примерно 1 час, затем охлаждали до 5°C и брали образец при 5°C. Затем добавляли антирастворитель, и были получены следующие результаты для образцов и финальных продуктов высушенных твердых веществ:

1. Образец, отобранный после выдерживания при 5°C, отделяли центрифугированием, и полученный твердый продукт исследовали методом XRPD. Было подтверждено, что данное вещество представляет собой форму 4. Концентрация в маточном растворе образца была определена равной 37,7 мг/мл. Анализ образца из суспензии методом МПС показал, что он имеет плоскую морфологию с агломерацией и двойным лучепреломлением.

2. Выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD в виде и влажного, и сухого твердого вещества, и было показано, что оба образца представляют собой форму

4.

3. Твердое вещество было выделено с выходом 87%, и чистота твердого продукта составляла 99,6%, согласно данным ВЭЖХ.

4. Маточный раствор имел концентрацию 3,1 мг/мл, что соответствует теоретическому выходу 90%. Чистота в маточном растворе была определена равной 93%. Промывной раствор имел концентрацию $< 0,1$ мг/мл.

5. МПС анализ влажного твердого вещества показал, что он имеет плоскую морфологию и демонстрирует агломерацию и двойное лучепреломление.

6. МПС анализ сухого твердого продукта показал, что он представляет собой плоские кристаллы, с присутствием некоторого количества стержневидных частиц. Визуально размер частиц был меньше, чем в предыдущих кристаллизациях. Выделенное твердое вещество демонстрировало также агломерацию и двойное лучепреломление.

7. ТГ (термогравиметрический) анализ сухого твердого продукта показал потерю веса 0,1% до примерно 200°C, с последующей декомпозицией. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 120°C, с пиком при 127°C. За этим следует второе, более сильное эндотермическое событие с началом при 191°C, с пиком при 192°C, вероятно связанное с плавлением вещества.

8. Анализ по методу Карла Фишера проводили по методике прямого добавления на двух образцах твердого продукта. Среднее содержание влаги было определено равным 0,06 вес.%.

9. ГХ анализ высушенного твердого продукта показал остаточное содержание 1-пропанола 477 м.д.

10. Проводили анализ распределения частиц по размерам, и были получены следующие результаты:

$$D_{10} = 6,0 \text{ мкм}$$

$$D_{50} = 18,0 \text{ мкм}$$

$$D_{90} = 45,8 \text{ мкм}$$

Е. Исследование кристаллизации 5

В другом варианте осуществления исследование кристаллизации формы 4 соединения А проводили при более низкой концентрации 60 мг/мл в смеси 1-пропанол:вода. После полного растворения при 45°C, систему охлаждали до 30°C и фиксировали получение прозрачного раствора перед внесением затравки. Раствор с затравкой выдерживали примерно 1 час, затем охлаждали до 25°C и добавляли антирастворитель с небольшой скоростью. После добавления отбирали образец при 25°C, и затем систему охлаждали до 5°C, после чего разделяли. Были получены следующие

результаты для образцов и финальных продуктов высушенных твердых веществ:

1. Образец, взятый после добавления антирастворителя, разделяли центрифугированием, и полученный твердый продукт исследовали методом XRPD. Было подтверждено, что данное вещество представляет собой форму 4. Концентрация в маточном растворе образца была определена равной 4,2 мг/мл.

2. Выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD в виде и влажного, и сухого твердого вещества, и было показано, что оба образца представляют собой форму 4. Из-за замеченной предпочтительной ориентации сухого образца, вещество слегка размалывали и снова анализировали методом XRPD, это вещество также было идентифицировано как форма 4.

3. Твердое вещество было выделено с выходом 85%, и чистота твердого продукта составляла 99,5%, согласно данным ВЭЖХ.

4. Маточный раствор имел концентрацию 2,3 мг/мл, что соответствует теоретическому выходу 94%. Чистота в маточном растворе была определена равной 87%. Промывной раствор имел концентрацию 0,2 мг/мл.

5. МПС анализ влажного твердого вещества показал, что он имеет плоскую морфологию, а также демонстрирует агломерацию и двойное лучепреломление. Из-за размера частиц изображения регистрировали и при 20х, и при 10х увеличении.

6. МПС анализ сухого твердого продукта показал, что он представляет собой плоские кристаллы, с агломерацией и двойным лучепреломлением.

7. ТГ (термогравиметрический) анализ сухого твердого продукта показал отсутствие потери веса вплоть до декомпозиции. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 112°C, с пиком при 117°C. За этим следует второе, более сильное эндотермическое событие с началом при 191°C, с пиком при 192°C, вероятно связанное с плавлением вещества.

8. Анализ по методу Карла Фишера проводили по методике прямого добавления на двух образцах твердого продукта. Среднее содержание влаги было определено равным 0,09 вес.%.

9. ГХ анализ высушенного твердого продукта показал остаточное содержание 1-пропанола 380 м.д.

10. Проводили анализ распределения частиц по размерам, и были получены следующие результаты:

$$D_{10} = 13,1 \text{ мкм}$$

$$D_{50} = 54,5 \text{ мкм}$$

$$D_{90} = 162,1 \text{ мкм}$$

Ф. Исследование кристаллизации б

В другом варианте осуществления исследование кристаллизации формы 4 соединения А проводили при более высокой концентрации 65 мг/мл в системе 1-пропанол:вода. После полного растворения при 45°C, систему охлаждали до 35°C и фиксировали получение прозрачного раствора перед внесением затравки. Раствор с затравкой выдерживали примерно 1 час, затем охлаждали до 5°C и после этого добавляли антирастворитель с низкой скоростью. Были получены следующие результаты для образцов и финальных продуктов высушенных твердых веществ:

1. Выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD в виде и влажного, и сухого твердого вещества, и было показано, что оба образца представляют собой форму 4. Из-за замеченной предпочтительной ориентации сухого образца, вещество слегка размалывали и снова анализировали методом XRPD, это вещество также было идентифицировано как форма 4.

2. Твердое вещество было выделено с выходом 88%, и чистота твердого продукта составляла 99,5%, согласно данным ВЭЖХ.

3. Маточный раствор имел концентрацию 1,9 мг/мл, что соответствует теоретическому выходу 96%. Чистота в маточном растворе была определена равной 84%. Промывной раствор имел концентрацию 0,1 мг/мл.

4. МПС анализ влажного твердого вещества показал, что он имеет плоскую морфологию, а также демонстрирует агломерацию и двойное лучепреломление.

5. МПС анализ сухого твердого продукта показал, что он представляет собой плоские кристаллы, с агломерацией и двойным лучепреломлением. Из-за размеров частиц изображения регистрировали и при 20х, и при 10х увеличении.

6. ТГ (термогравиметрический) анализ сухого твердого продукта показал потерю веса 0,2% до 200°C, с последующей декомпозицией. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 117°C, с пиком при 123°C. За этим следует второе, более сильное эндотермическое событие с началом при 191°C, с пиком при 192°C, вероятно связанное с плавлением вещества.

7. Анализ по методу Карла Фишера проводили по методике прямого добавления на двух образцах твердого продукта. Среднее содержание влаги было определено равным 0,03 вес.%.

8. ГХ анализ высушенного твердого продукта показал остаточное содержание 1-пропанола 331 м.д.

9. Проводили анализ распределения частиц по размерам, и были получены следующие результаты:

$D_{10} = 14,6$ мкм

$D_{50} = 45,0$ мкм

$D_{90} = 119,1$ мкм

Г. Исследование кристаллизации 7

В другом варианте осуществления исследование кристаллизации формы 4 соединения А проводили с использованием дегазированных растворителей при более высокой концентрации 65 мг/мл в системе 1-пропанол:вода. После полного растворения при 45°C, систему охлаждали до 32°C и фиксировали получение прозрачного раствора перед внесением затравки. Раствор с затравкой выдерживали примерно 1 час, затем охлаждали до 5°C, затем добавляли антирастворитель. Были получены следующие результаты для образцов и финальных продуктов высушенных твердых веществ.

1. Выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD в виде и влажного, и сухого твердого вещества, и было показано, что оба образца представляют собой форму 4. Из-за замеченной предпочтительной ориентации сухого образца, вещество слегка размалывали и снова анализировали методом XRPD, это вещество также было идентифицировано как форма 4.

2. Твердое вещество было выделено с выходом 84%, и чистота твердого продукта составляла 99,5%, согласно данным ВЭЖХ.

3. Маточный раствор имел концентрацию 4,5 мг/мл, что соответствует теоретическому выходу 89%. Чистота в маточном растворе была определена равной 92%. Промывной раствор имел концентрацию 0,2 мг/мл.

4. МПС анализ влажного твердого вещества показал, что он имеет плоскую морфологию, а также демонстрирует агломерацию и двойное лучепреломление.

5. МПС анализ сухого твердого продукта показал, что он представляет собой плоские кристаллы, с агломерацией и двойным лучепреломлением.

6. ТГ (термогравиметрический) анализ сухого твердого продукта показал потерю веса 0,2% до 200°C, с последующей декомпозицией. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 111°C, с пиком при 120°C. За этим следует второе, более сильное эндотермическое событие с началом при 191°C, с пиком при 192°C, вероятно связанное с плавлением вещества.

7. Анализ по методу Карла Фишера проводили по методике прямого добавления на двух образцах твердого продукта. Среднее содержание влаги было определено равным 0,07 вес.%.

8. ГХ анализ высушенного твердого продукта показал остаточное содержание 1-пропанола 349 м.д.

9. Проводили анализ распределения частиц по размерам, и были получены следующие результаты:

$$D_{10} = 13,4 \text{ мкм}$$

$$D_{50} = 48,6 \text{ мкм}$$

$$D_{90} = 132,5 \text{ мкм}$$

Н. Исследование кристаллизации 8

В другом варианте осуществления исследование кристаллизации формы 4 соединения А проводили с использованием дегазированных растворителей при более высокой концентрации 65 мг/мл в системе 1-пропанол:вода. После полного растворения при 45°C, систему охлаждали до 32°C и фиксировали получение прозрачного раствора перед внесением затравки. Раствор с затравкой выдерживали примерно 1 час, затем охлаждали до 30°C, затем добавляли антирастворитель. После добавления антирастворителя систему охлаждали до 5°C. Были получены следующие результаты для образцов и финальных продуктов высушенных твердых веществ:

1. Выделенное твердое вещество анализировали методом XRPD в виде и влажного, и сухого твердого вещества, и было показано, что оба образца представляют собой форму 4. Из-за замеченной предпочтительной ориентации сухого образца, вещество слегка размалывали и снова анализировали методом XRPD, это вещество также было идентифицировано как форма 4.

2. Твердое вещество было выделено с выходом 88%, и чистота твердого продукта составляла 99,6%, согласно данным ВЭЖХ.

3. Маточный раствор имел концентрацию 1,8 мг/мл, что соответствует теоретическому выходу 96%. Чистота в маточном растворе была определена равной 91%. Промывной раствор имел концентрацию 0,6 мг/мл.

4. МПС анализ влажного твердого вещества показал, что он имеет плоскую морфологию, а также демонстрирует агрегацию и двойное лучепреломление. Из-за размера частиц изображения регистрировали и при 20х, и при 10х увеличении.

5. МПС анализ сухого твердого продукта показал, что он представляет собой плоские кристаллы, с агрегацией и двойным лучепреломлением. Из-за размера частиц изображения регистрировали и при 20х, и при 10х увеличении.

6. ТГ (термогравиметрический) анализ сухого твердого продукта показал потерю веса 0,3% до 200°C, с последующей декомпозицией. В ДТА наблюдалось эндотермическое событие с началом при 113°C, с пиком при 115°C. За этим следует второе, более сильное эндотермическое событие с началом при 191°C, с пиком при 192°C, вероятно связанное с плавлением вещества.

7. Анализ по методу Карла Фишера проводили по методике прямого добавления на двух образцах твердого продукта. Среднее содержание влаги было определено равным 0,11 вес.%.

8. ГХ анализ высушенного твердого продукта показал остаточное содержание 1-пропанола 401 м.д.

9. Проводили анализ распределения частиц по размерам, и были получены следующие результаты:

$$D_{10} = 11,9 \text{ мкм}$$

$$D_{50} = 48,3 \text{ мкм}$$

$$D_{90} = 119,9 \text{ мкм}$$

Все патенты США, опубликованные заявки на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, иностранные заявки на патенты и непатентные публикации, упомянутые в настоящем документе, включены в настоящий текст в полном объеме посредством ссылки, включая предварительную заявку на патент США № 62/913 574, поданную 10 октября 2019 г.

Несмотря на то, что приведенное выше описание было представлено с некоторыми подробностями для облегчения его понимания, квалифицированному специалисту в данной области будет понятно, что определенные изменения и модификации могут быть внесены в рамках объема, заявленного в формуле изобретения. Соответственно, описанные варианты осуществления следует рассматривать исключительно как иллюстративные и неограничивающие, и настоящее изобретение не ограничивается приведенными в них деталями, но может быть модифицировано в рамках объема и эквивалентов, заявленных в формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма соединения А.
2. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма представляет собой форму 2 соединения А.
3. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма представляет собой форму 4 соединения А.
4. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма представляет собой форму 9 соединения А.
5. Кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма представляет собой форму 11 соединения А.
6. Твердая форма соединения А, содержащая две или больше кристаллических форм по п. 2-5.
7. Кристаллическая форма по любому из пп. 2-5, где кристаллическая форма практически не содержит других твердых форм.
8. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и кристаллическую форму соединения А.
9. Фармацевтическая композиция по п. 8, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 2 соединения А.
10. Фармацевтическая композиция по п. 8, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 4 соединения А.
11. Фармацевтическая композиция по п. 8, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 9 соединения А.
12. Фармацевтическая композиция по п. 8, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 11 соединения А.
13. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель и/или разбавитель и смесь двух или больше кристаллических форм соединения А.
14. Способ лечения судорожного расстройства у человека, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества кристаллической формы соединения А человеку, нуждающемуся в этом.
15. Способ по п. 14, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 2 соединения А.
16. Способ по п. 14, где кристаллическая форма соединения А представляет собой

форму 4 соединения А.

17. Способ по п. 14, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 9 соединения А.

18. Способ по п. 14, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 11 соединения А.

19. Способ лечения судорожного расстройства у человека, где указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества смеси двух или больше кристаллических форм соединения А человеку, нуждающемуся в этом.

20. Способ получения кристаллической формы соединения А из другой кристаллической формы соединения А.

21. Способ приготовления фармацевтической композиции, содержащей фармацевтическое вспомогательное вещество и кристаллическую форму соединения А, где указанный способ включает объединение кристаллической формы соединения А с фармацевтическим вспомогательным веществом, с образованием фармацевтической композиции.

22. Способ по любому из пп. 14-19, где кристаллическая форма соединения А вводится человеку в промежуток времени между 30 минутами до еды и 2 часами после еды.

23. Способ по п. 22, где кристаллическая форма соединения А вводится во время еды или в течение 15 минут после еды.

24. Применение кристаллической формы соединения А в производстве лекарственного средства для лечения судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом.

25. Применение по п. 24, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 2 соединения А.

26. Применение по п. 24, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 4 соединения А.

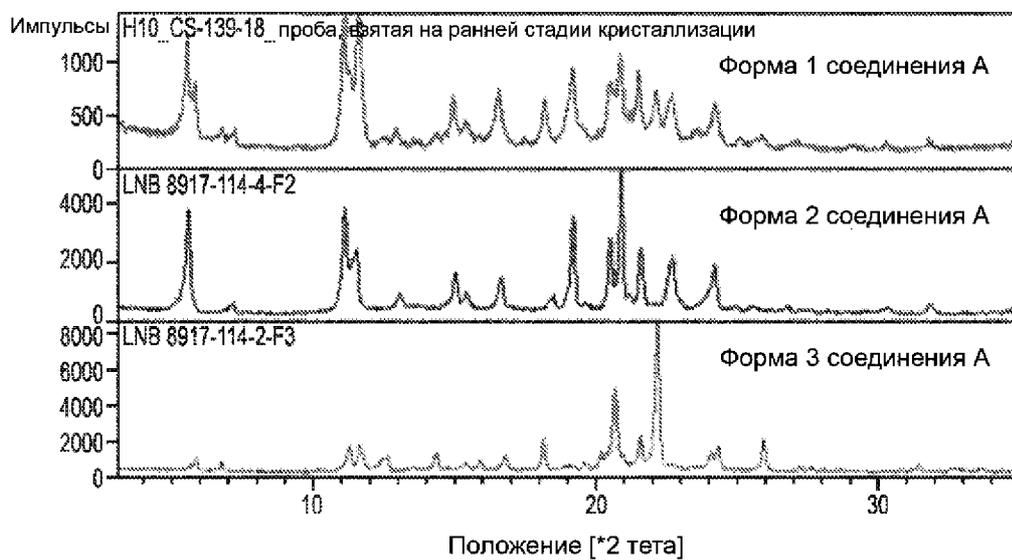
27. Применение по п. 24, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 9 соединения А.

28. Применение по п. 24, где кристаллическая форма соединения А представляет собой форму 11 соединения А.

29. Применение смеси двух или больше кристаллических форм соединения А в производстве лекарственного средства для лечения судорожного расстройства у человека, нуждающегося в этом.

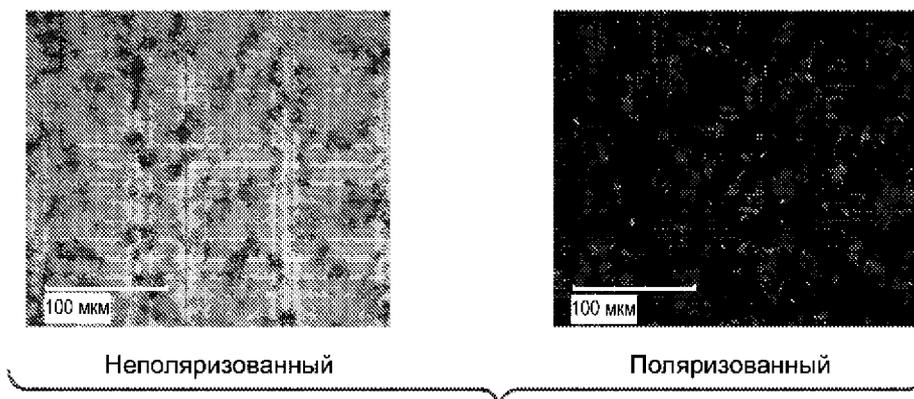
30. Применение по любому из пп. 24-29, где человеку вводят кристаллическую форму соединения А в промежуток времени между 30 минутами до еды и 2 часами после еды.

31. Применение по п. 30, где человеку вводят кристаллическую форму соединения А во время еды или в течение 15 минут после еды.

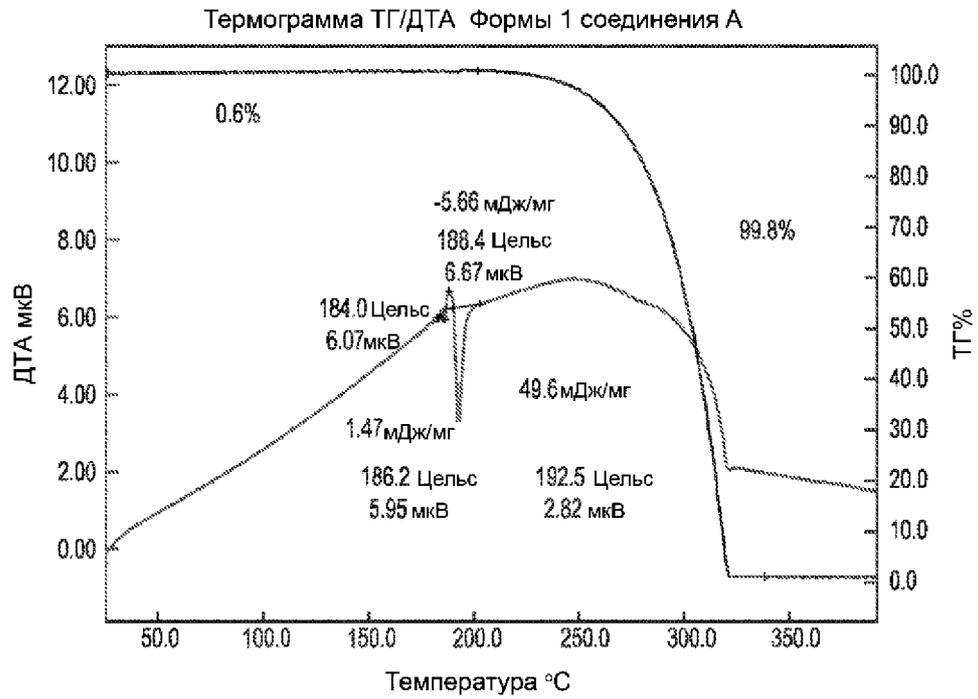
Дифрактограмма XRPD Формы 1 соединения А,
Формы 2 соединения А и Формы 3 соединения А

Фиг. 1

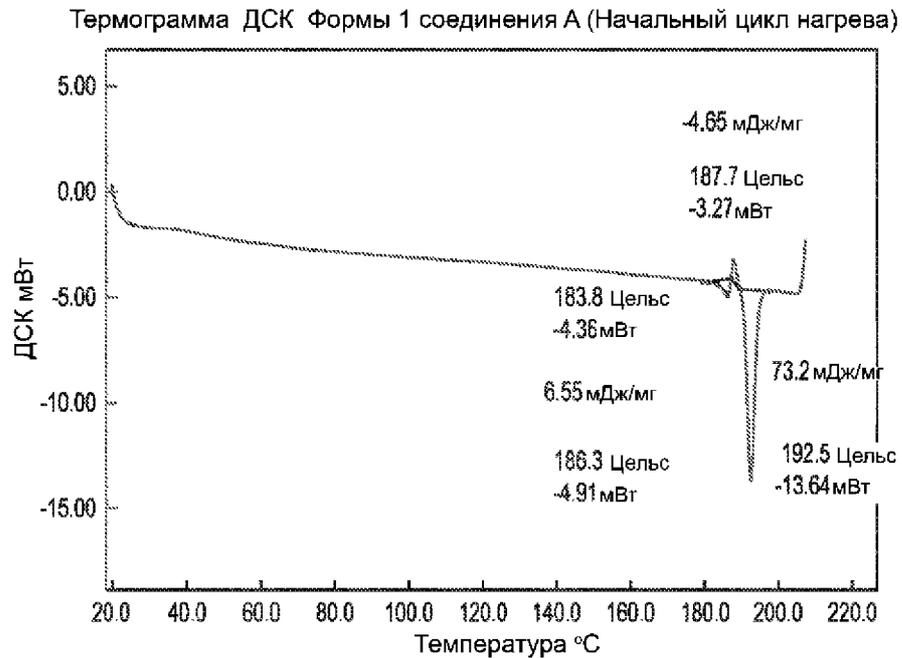
Микроскопия в поляризованном свете Формы 1 соединения А



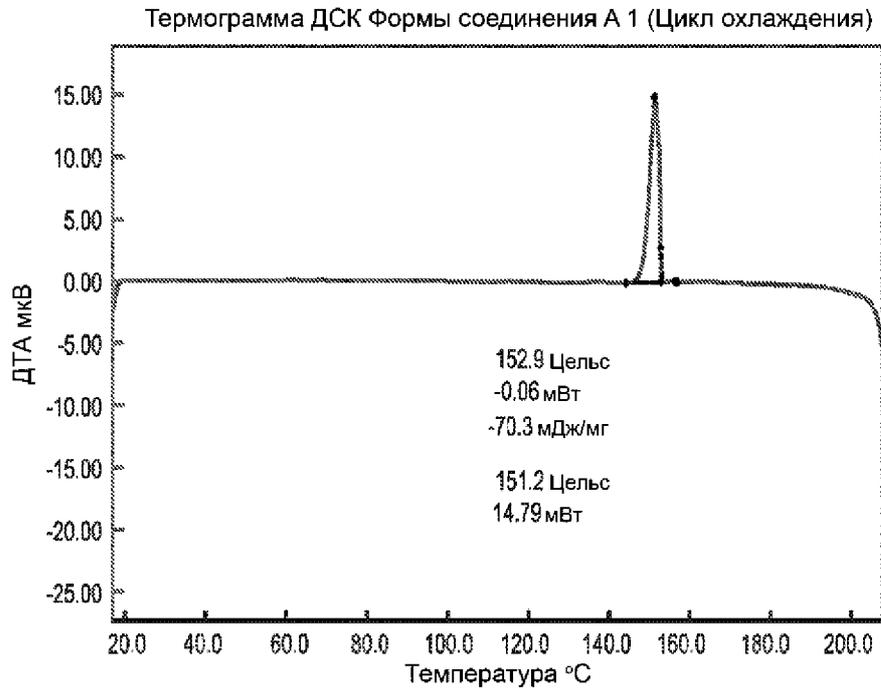
Фиг. 2



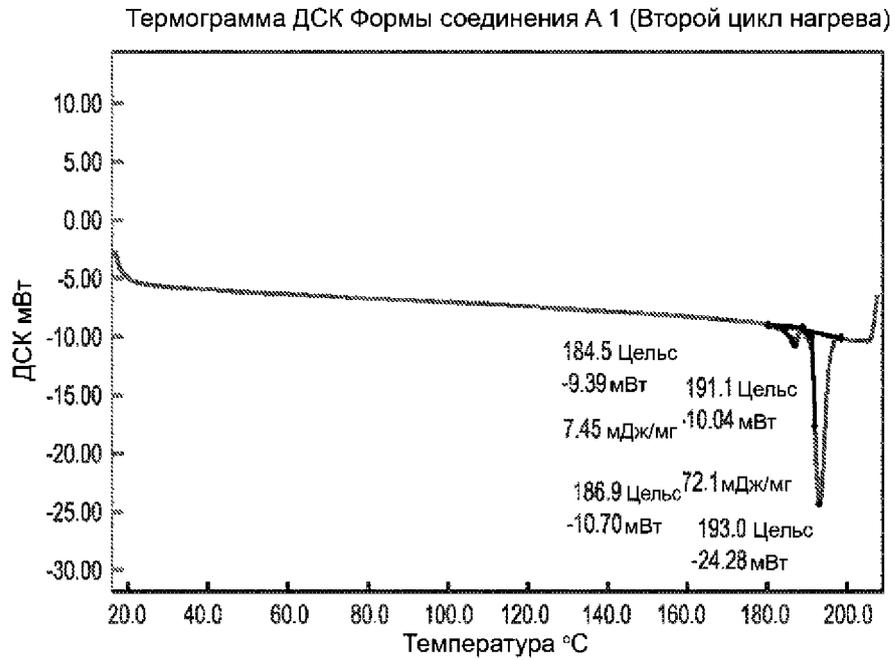
Фиг. 3



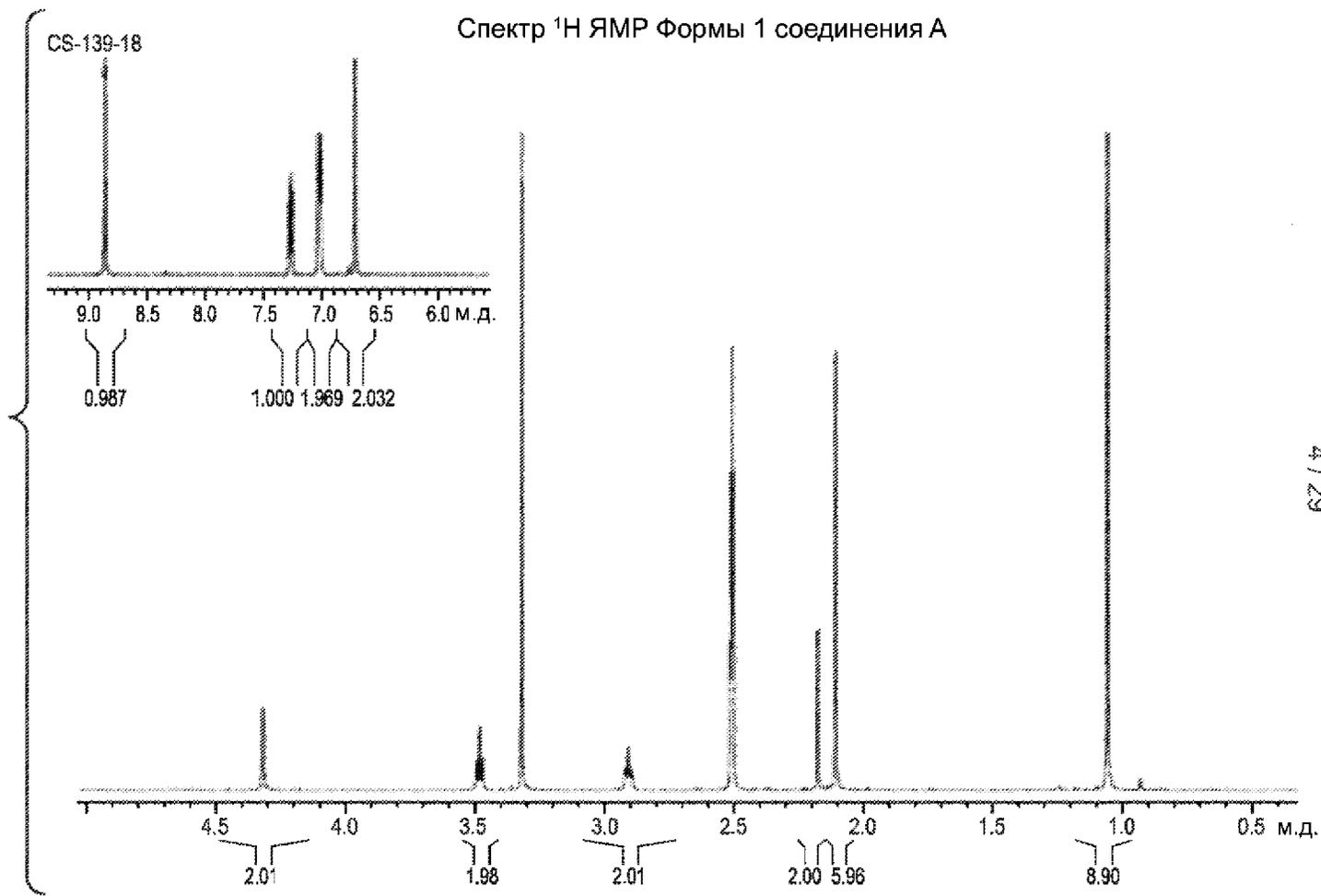
Фиг. 4



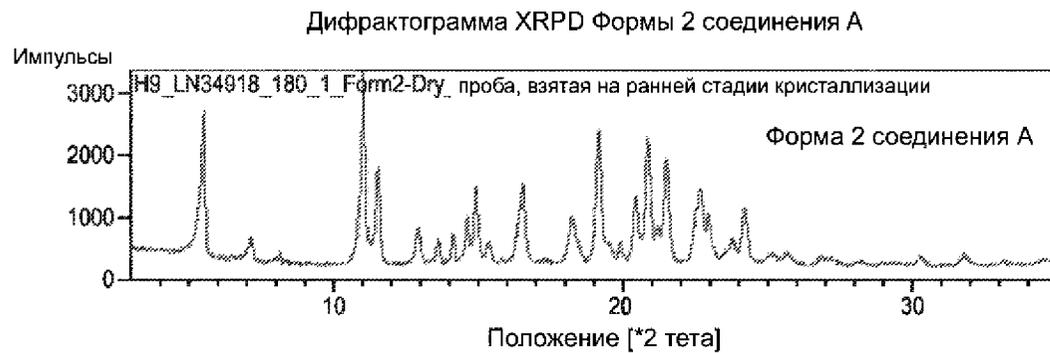
Фиг. 5



Фиг. 6

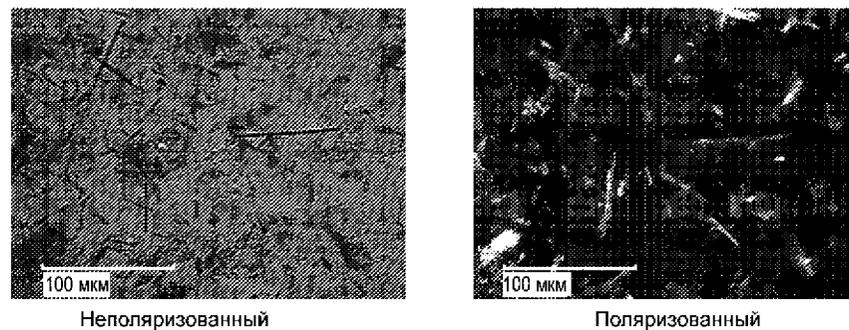


ФИГ. 7



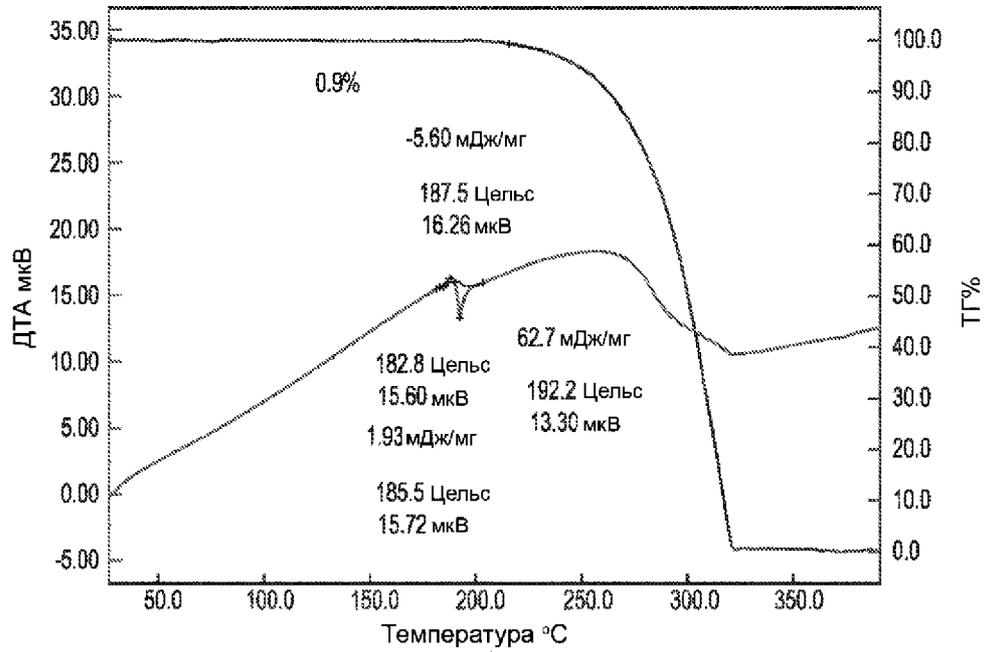
ФИГ. 8

Микроскопия в поляризованном свете Формы 2 соединения А



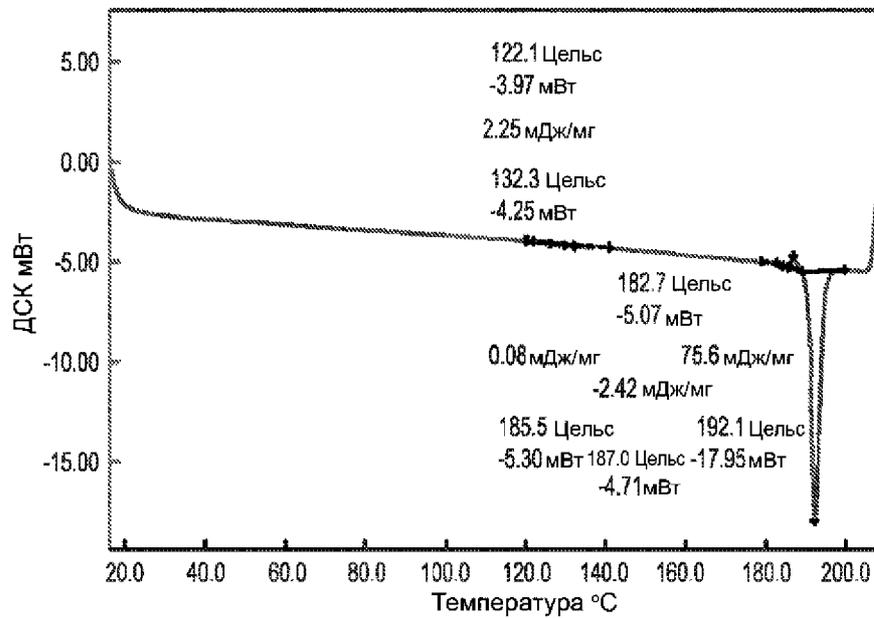
ФИГ. 9

Термограмма ТГ/ДТА Формы 2 соединения А



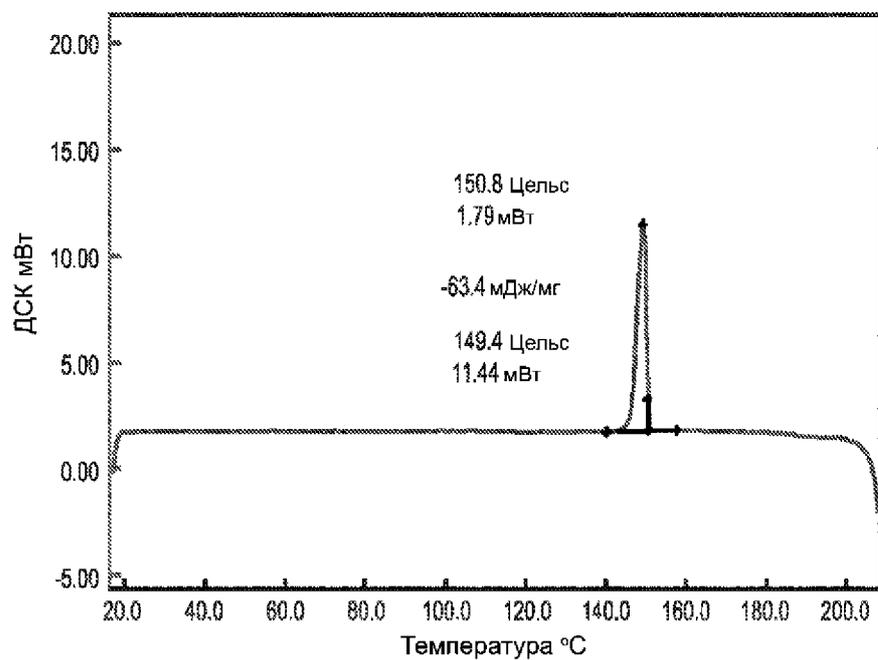
Фиг. 10

Термограмма ДСК Формы 2 соединения А (Начальный цикл нагрева)



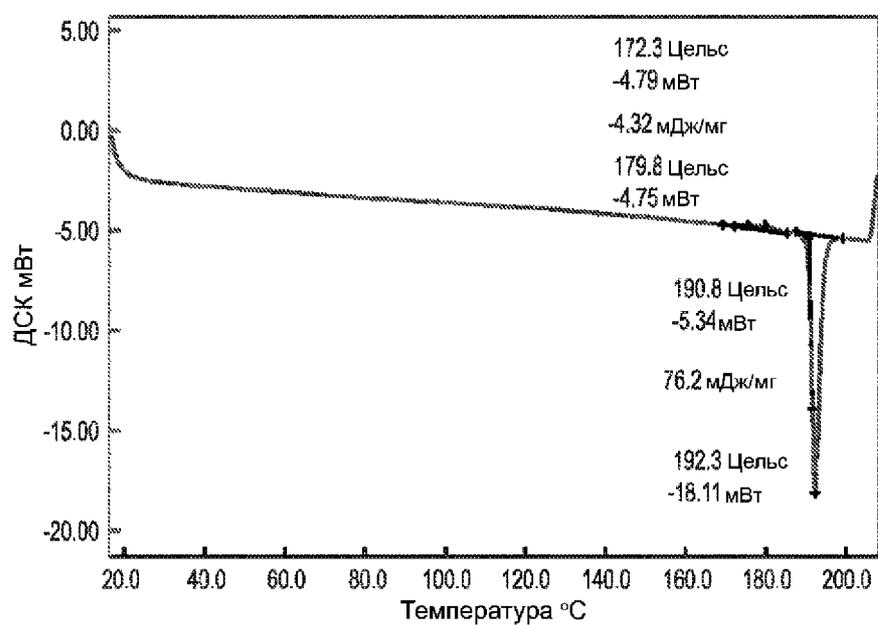
Фиг. 11

Термограмма ДСК Формы 2 соединения А (Цикл охлаждения)

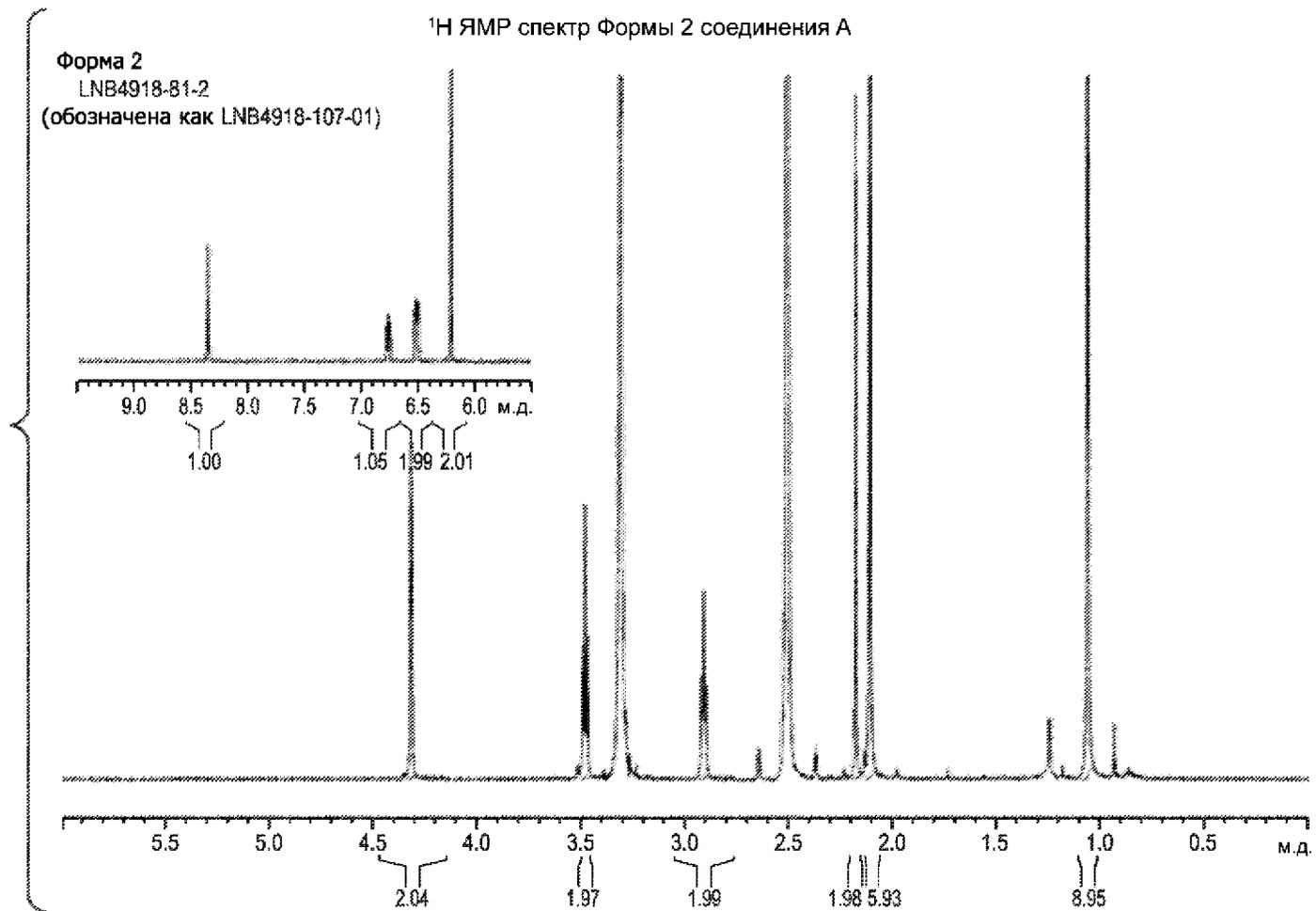


Фиг. 12

Термограмма ДСК Формы 2 соединения А (Второй цикл нагрева)



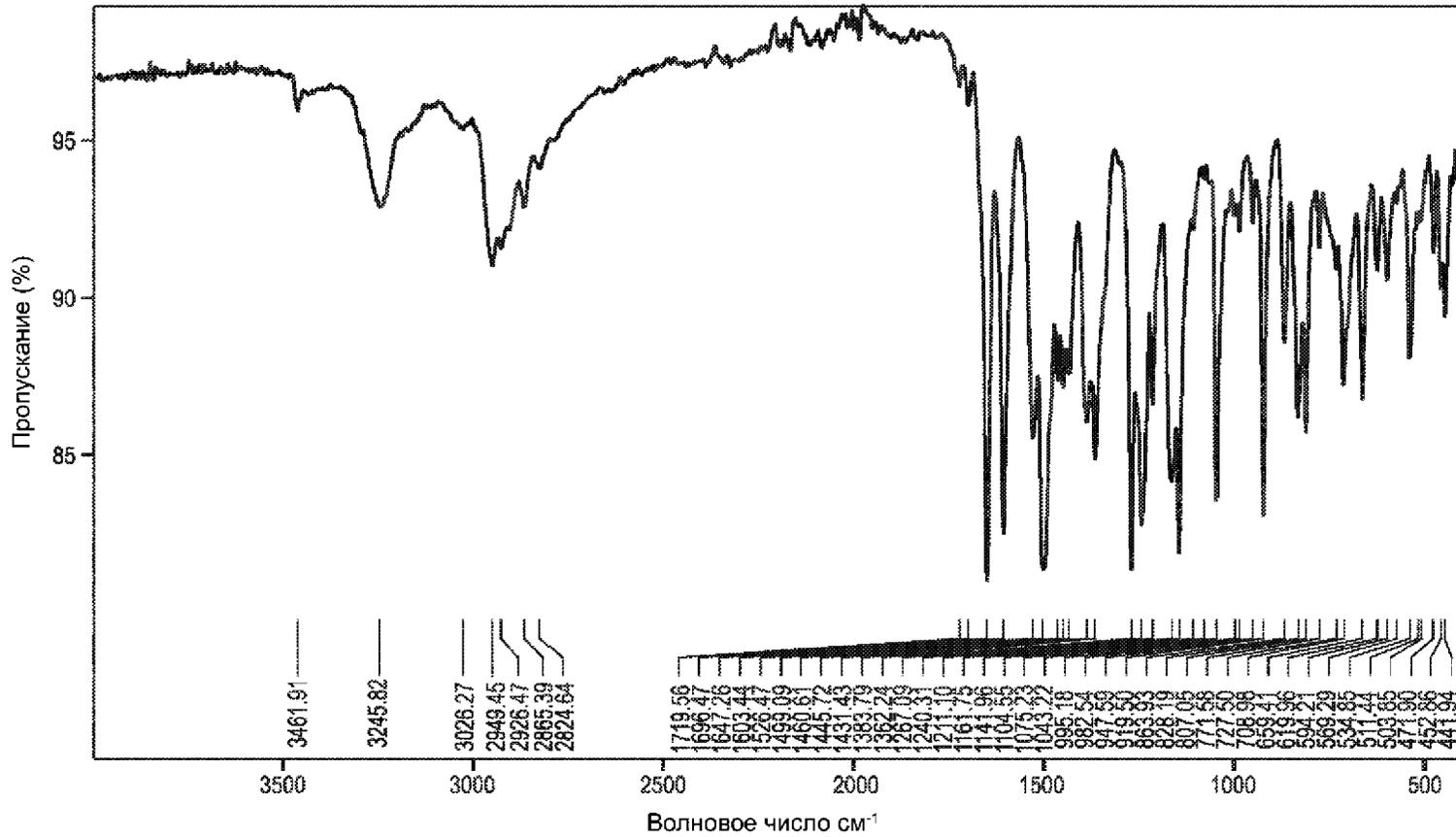
Фиг. 13



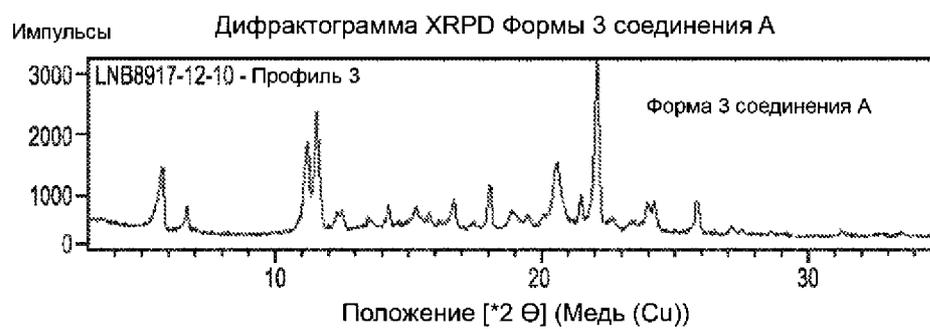
8/29

Фиг. 14

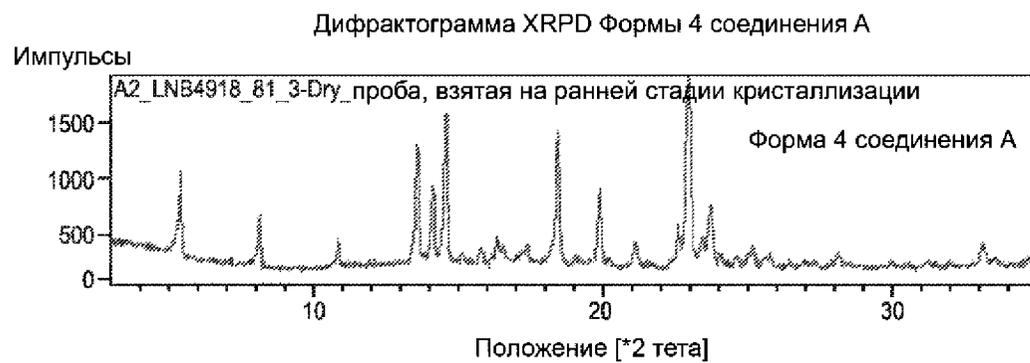
ИК-Фурье спектр Формы 2 соединения А



Фиг. 15

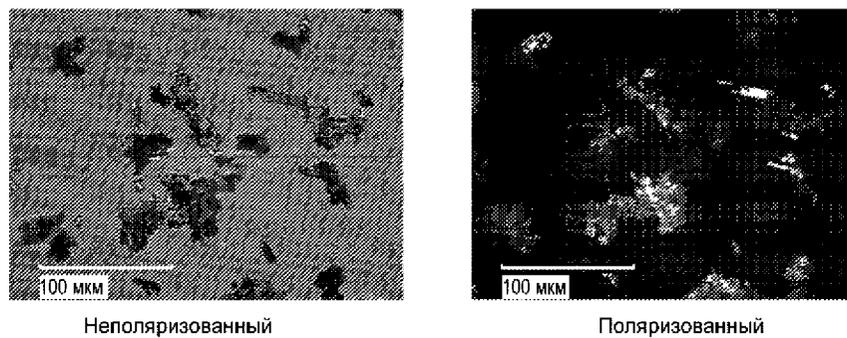


Фиг. 16



Фиг. 17

Микроскопия в поляризованном свете Формы 4 соединения А

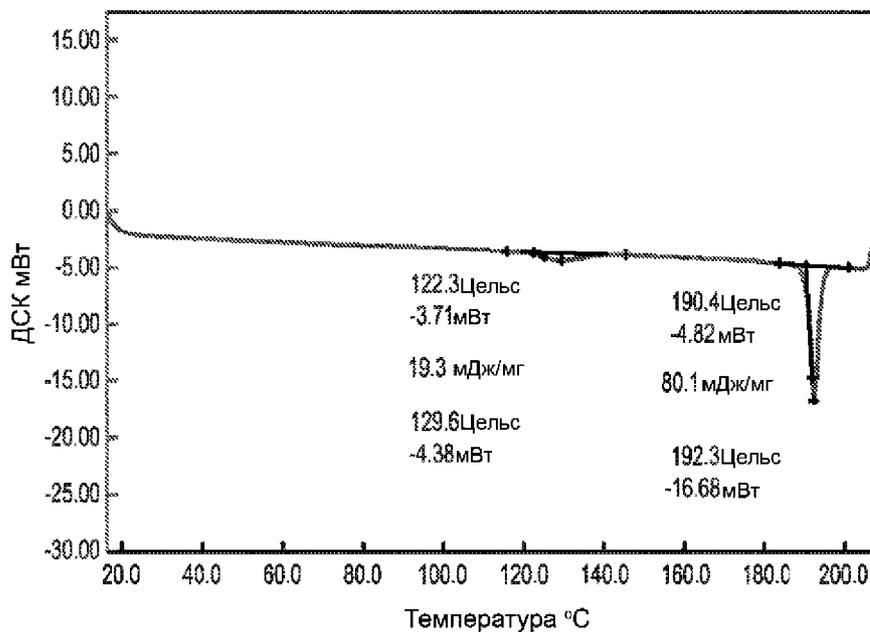


Фиг. 18



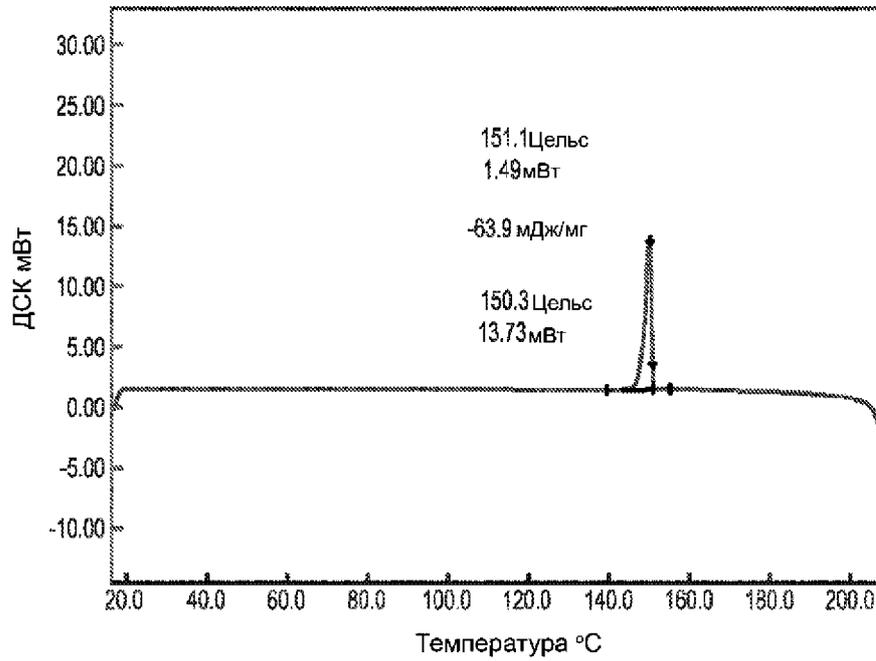
Фиг. 19

Термограмма ДСК Формы 4 соединения А (Начальный цикл нагрева)



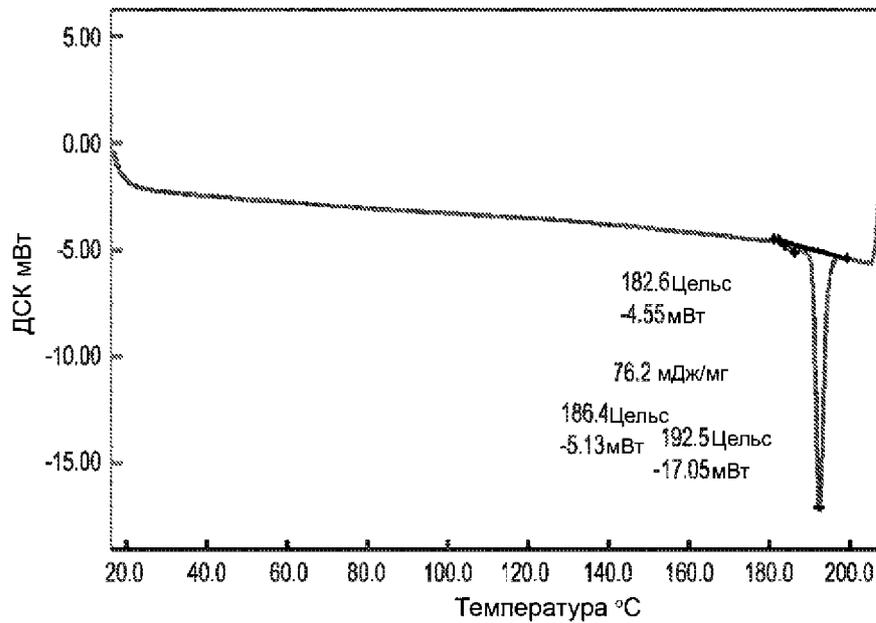
Фиг. 20

Термограмма ДСК Формы 4 соединения А (Цикл охлаждения)



ФИГ. 21

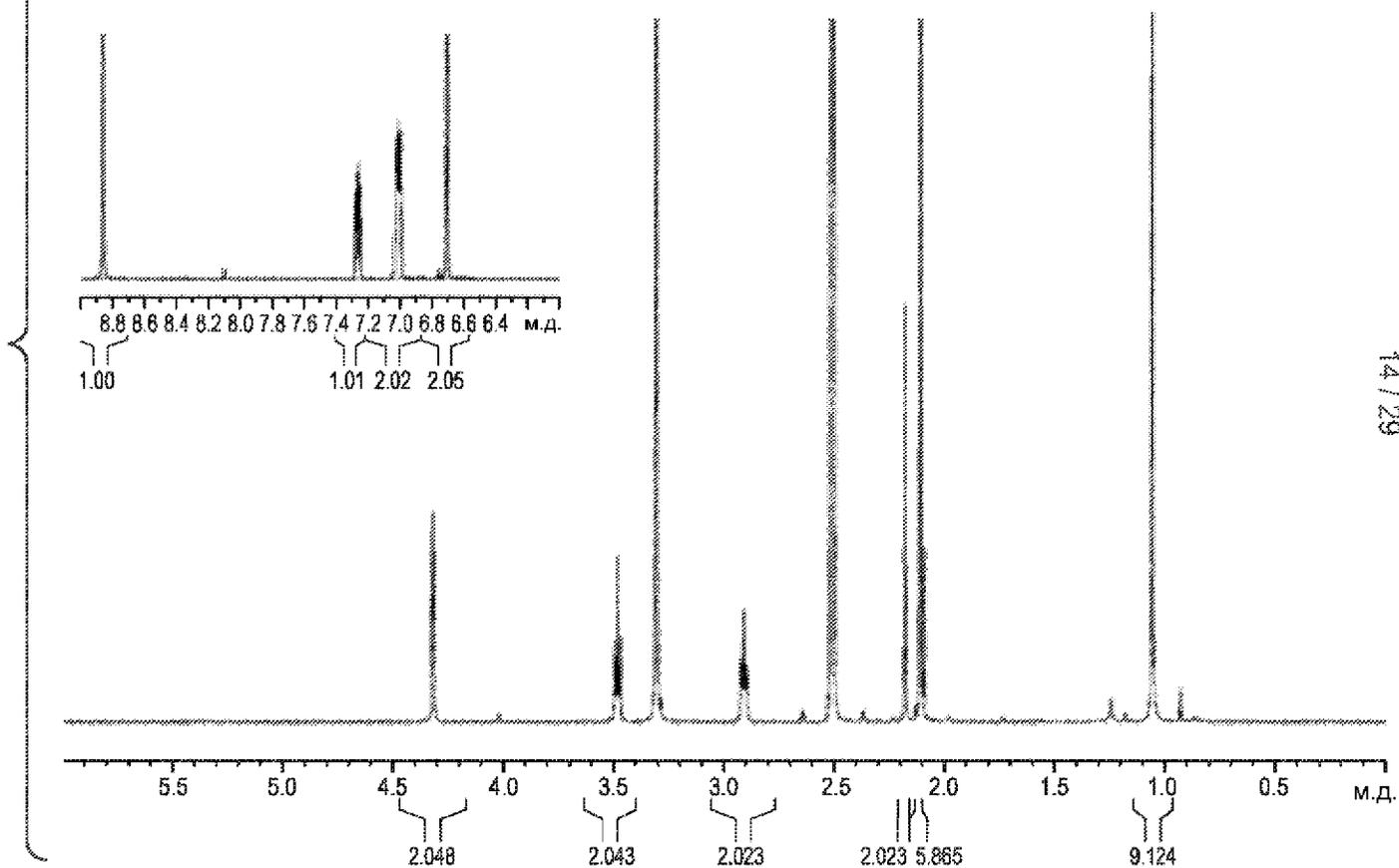
Термограмма ДСК Формы 4 соединения А (Второй цикл нагрева)



ФИГ. 22

Форма 4
LNB4918-81-3
(обозначена как LNB4918-107-02)

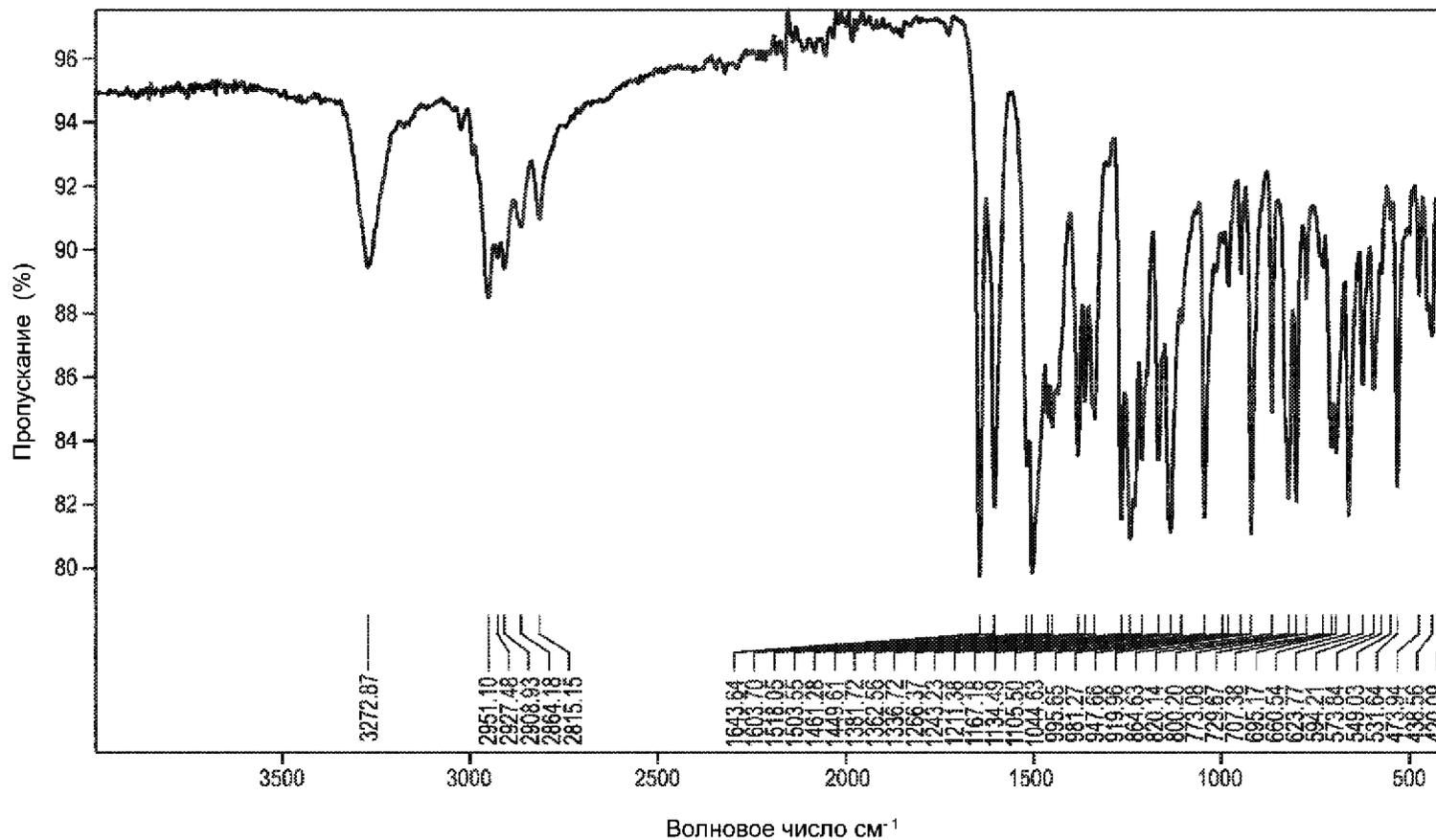
¹H ЯМР спектр Формы 4 соединения А



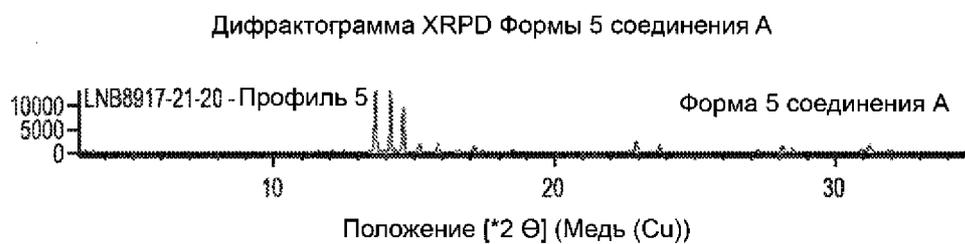
14 / 29

Фиг. 23

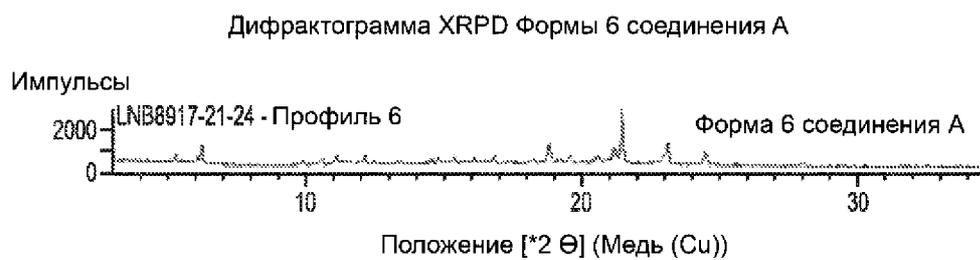
ИК-Фурье спектр Формы 4 соединения А



Фиг. 24

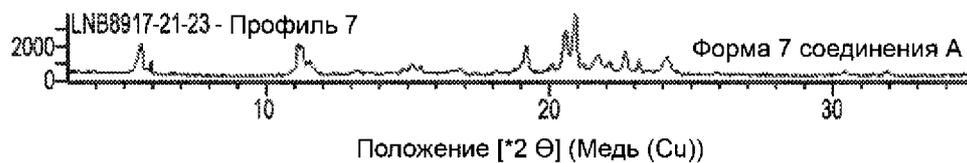


Фиг. 25



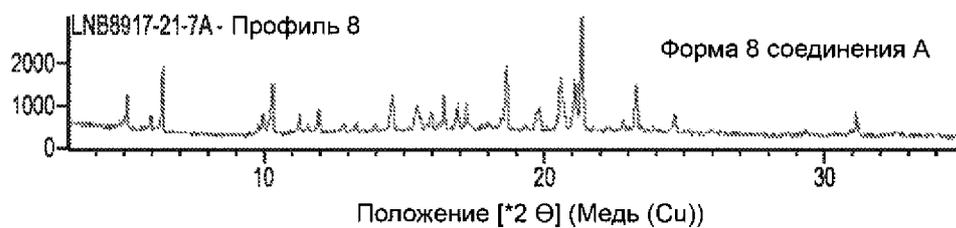
Фиг. 26

Дифрактограмма XRPD Формы 7 соединения А



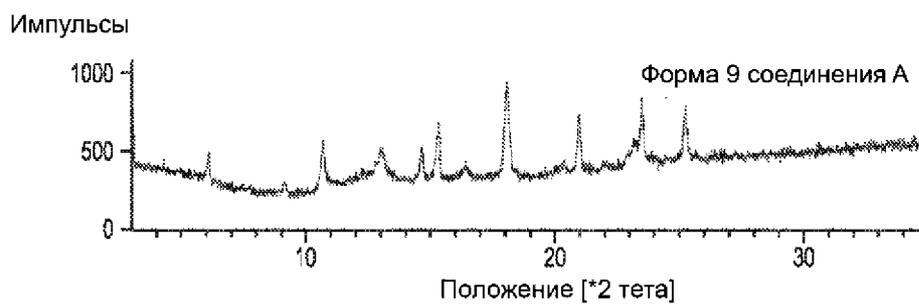
Фиг. 27

Дифрактограмма XRPD Формы 8 соединения А



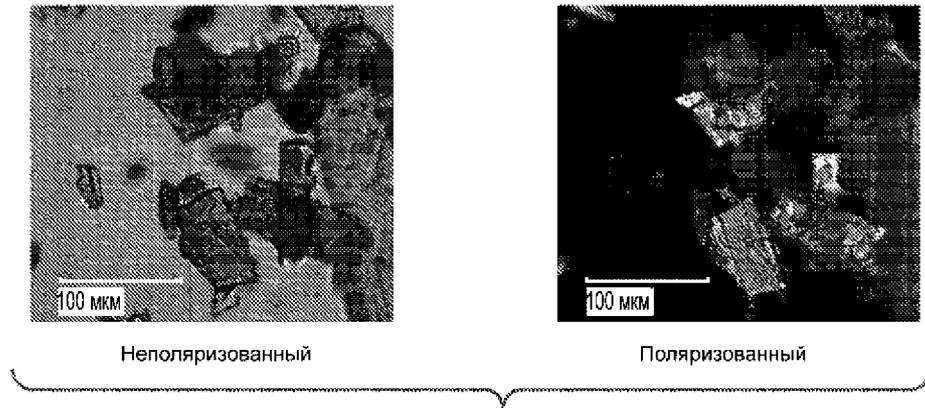
Фиг. 28

Дифрактограмма XRPD Формы 9 соединения А



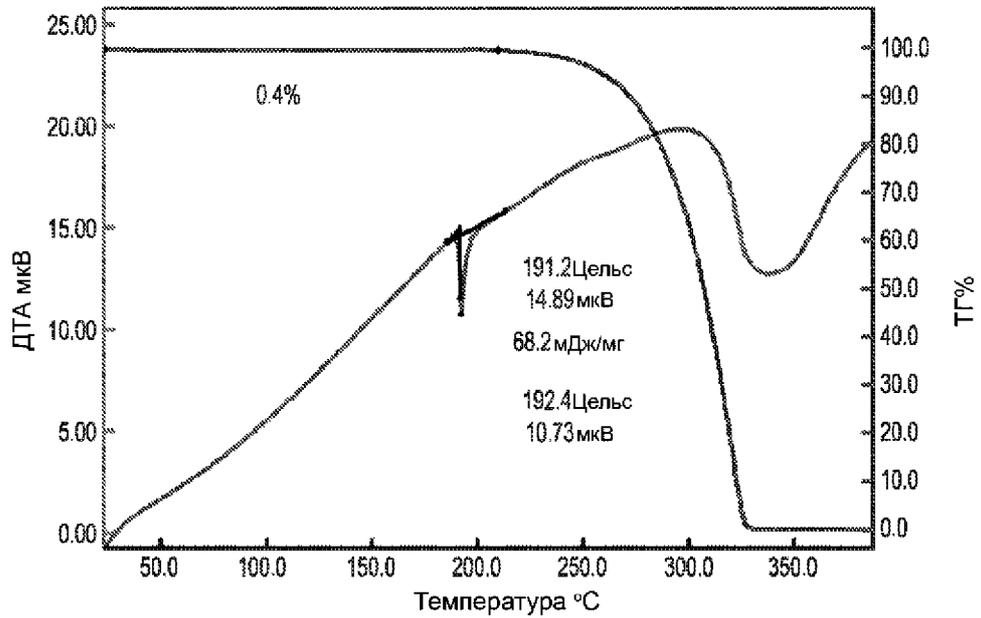
Фиг. 29

Микроскопия в поляризованном свете Формы 9 соединения А



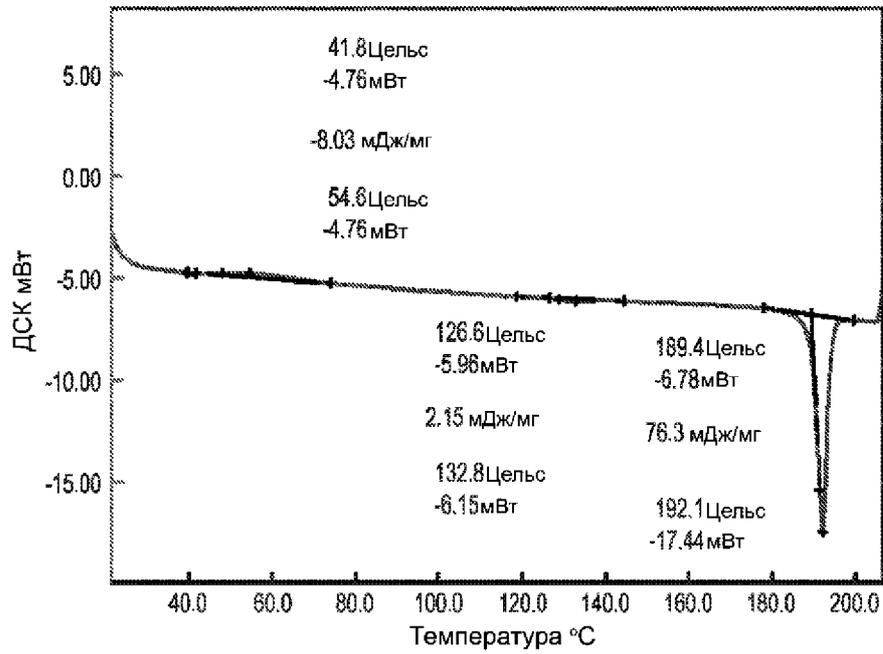
Фиг. 30

Термограмма ТГ/ДТА Формы 9 соединения А



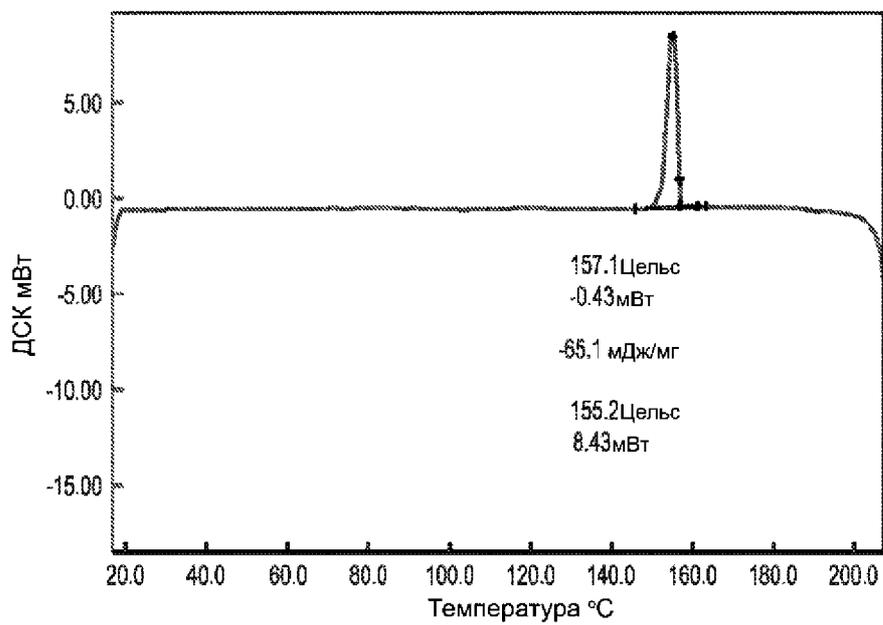
Фиг. 31

Термограмма ДСК Формы 9 соединения А (Начальный цикл нагрева)



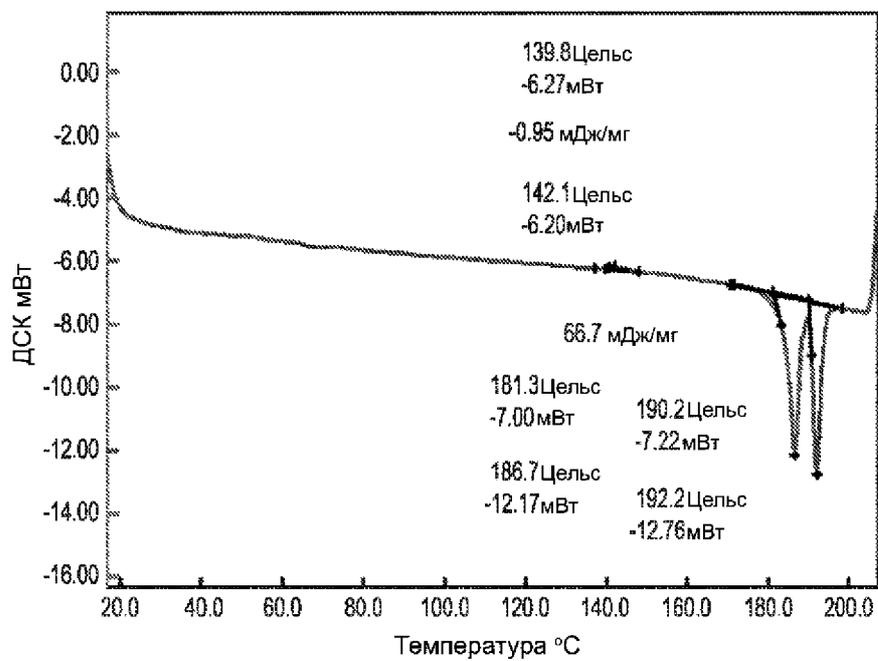
Фиг. 32

Термограмма ДСК Формы 9 соединения А (Цикл охлаждения)

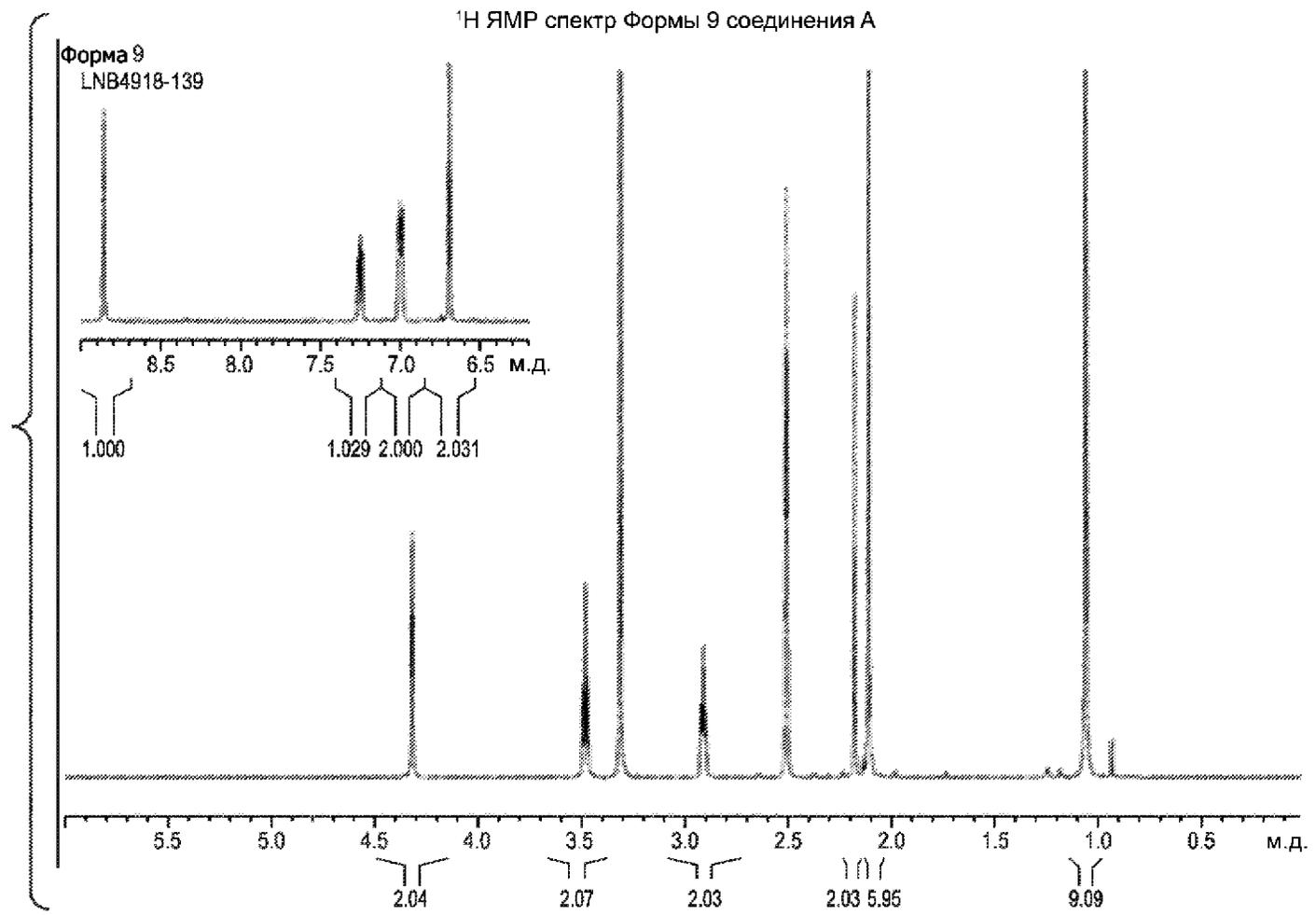


Фиг. 33

Термограмма ДСК Формы 9 соединения А (Второй цикл нагрева)



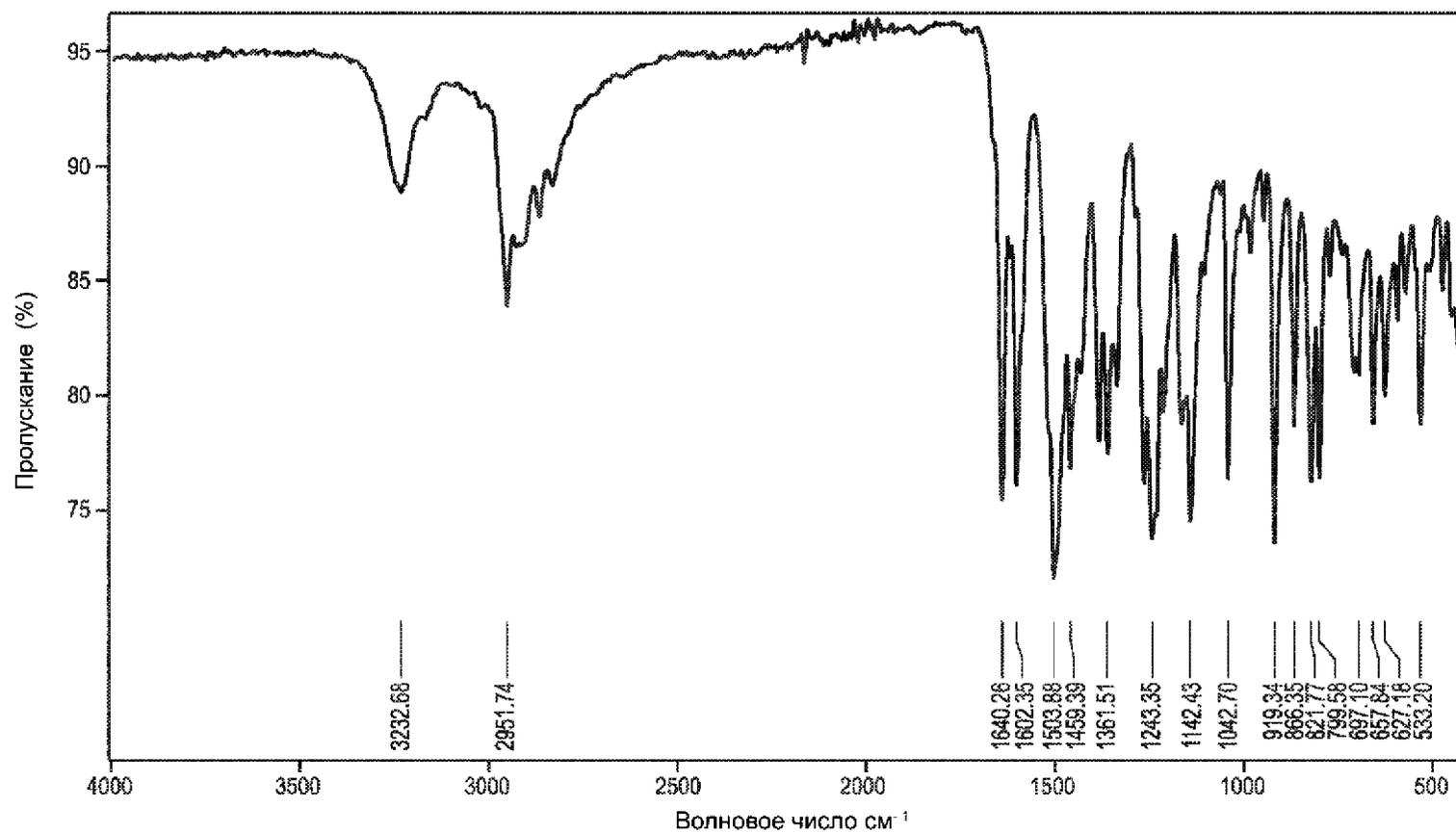
Фиг. 34



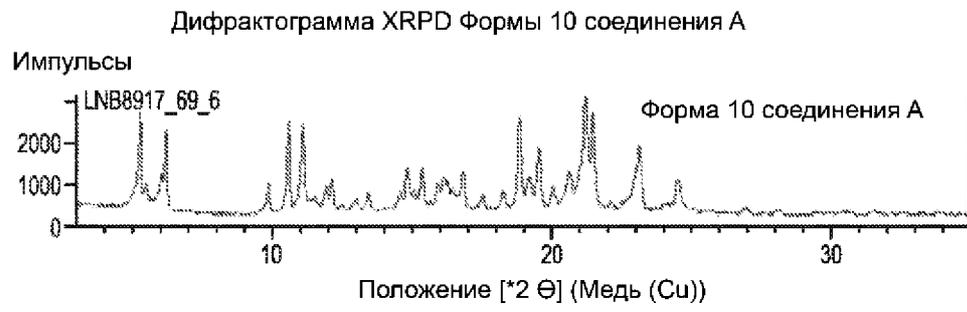
21 / 29

Фиг. 35

ИК-Фурье спектр Формы 9 соединения А

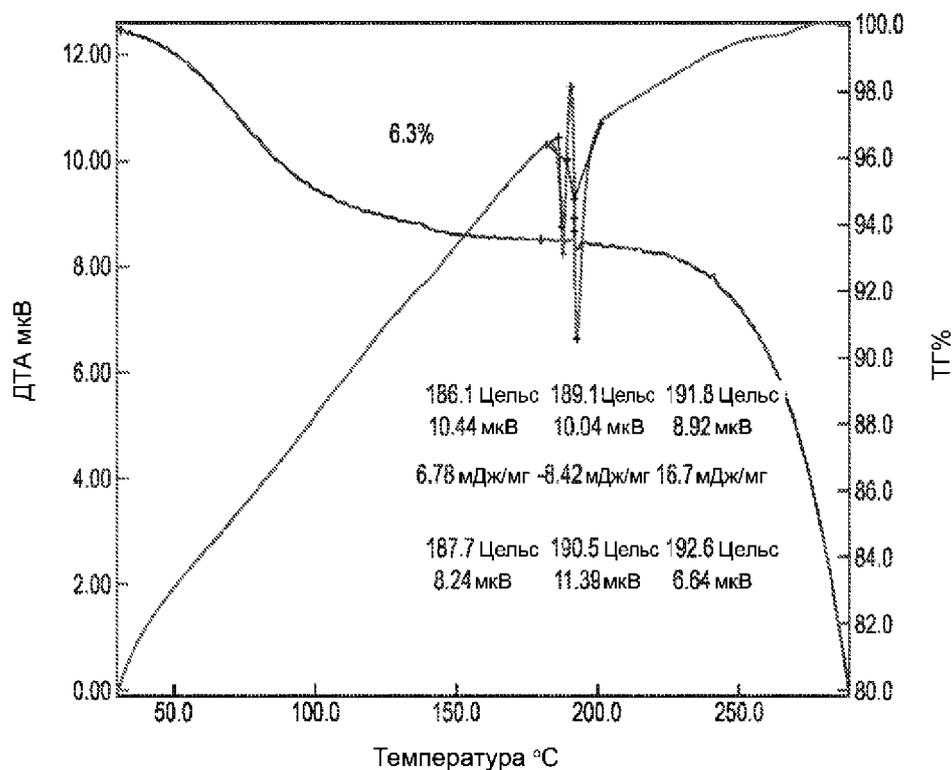


Фиг. 36



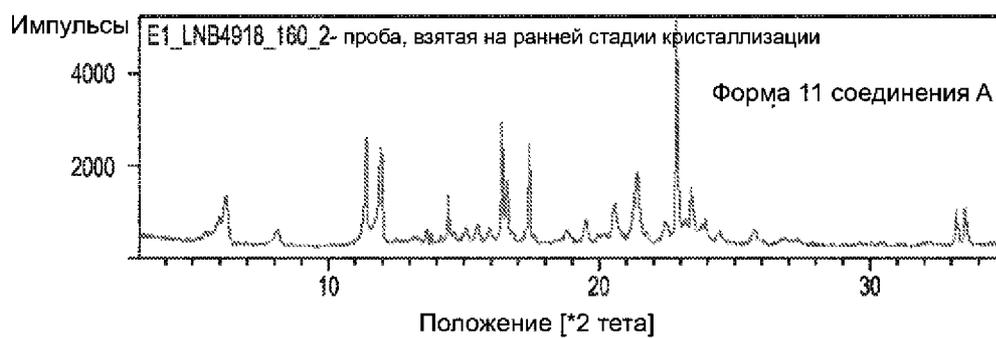
Фиг. 37

Анализ ТГ/ДТ материала Формы 10 соединения А



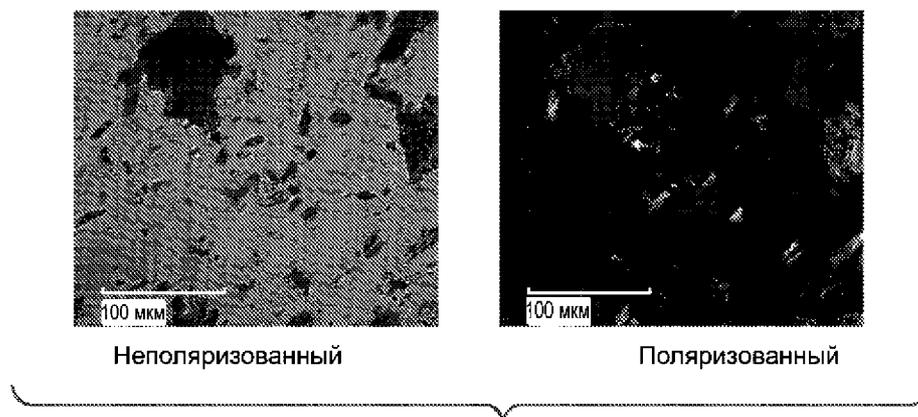
Фиг. 38

Дифрактограмма XRPD Формы 11 соединения А



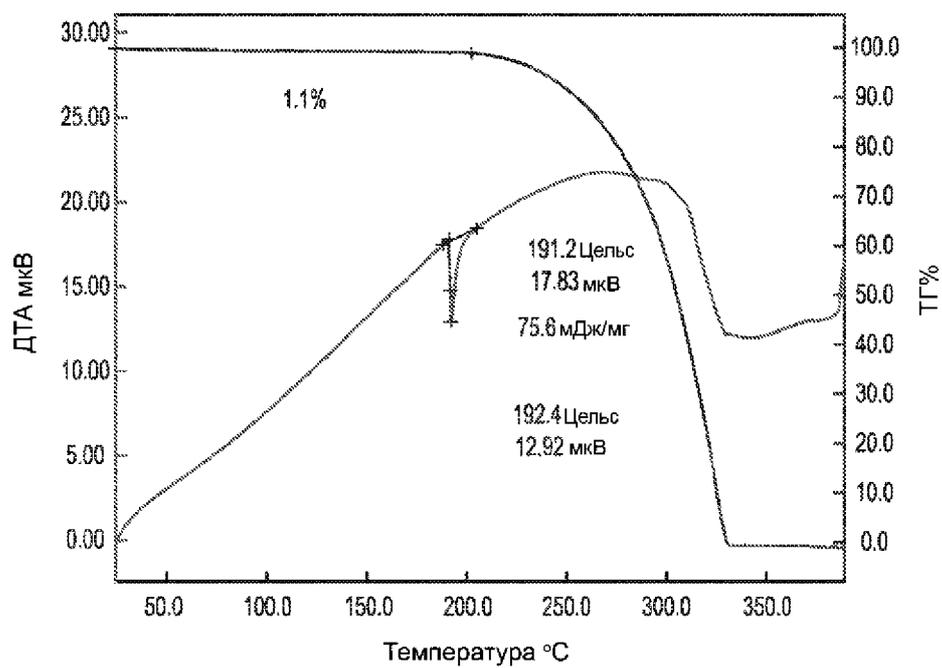
Фиг. 39

Микроскопия в поляризованном свете Формы 11 соединения А



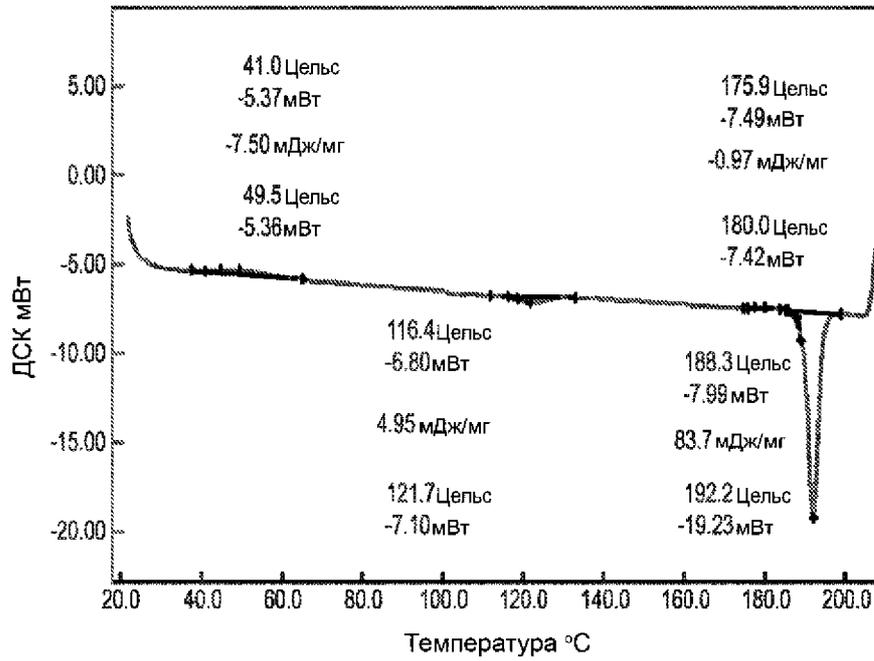
Фиг. 40

Термограмма ТГ/ДТА Формы 11 соединения А



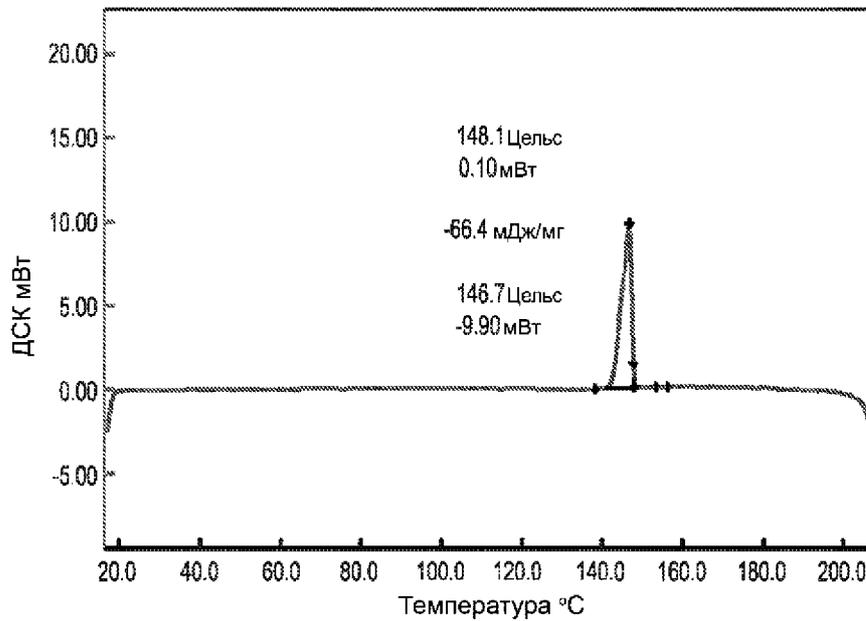
Фиг. 41

Термограмма ДСК Формы 11 соединения А (Начальный цикл нагрева)

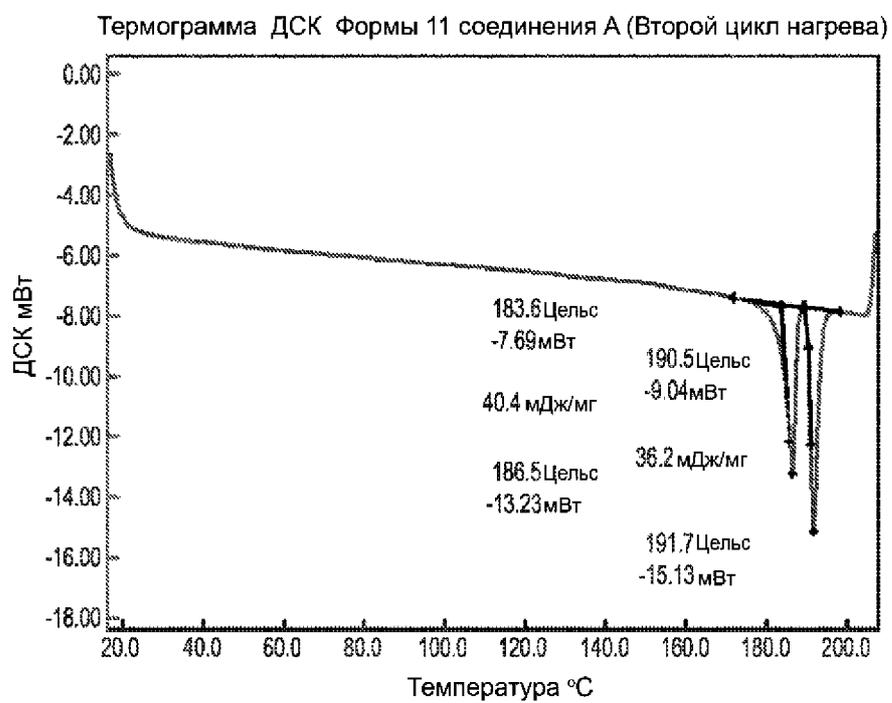


Фиг. 42

Термограмма ДСК Формы 11 соединения А (Цикл охлаждения)



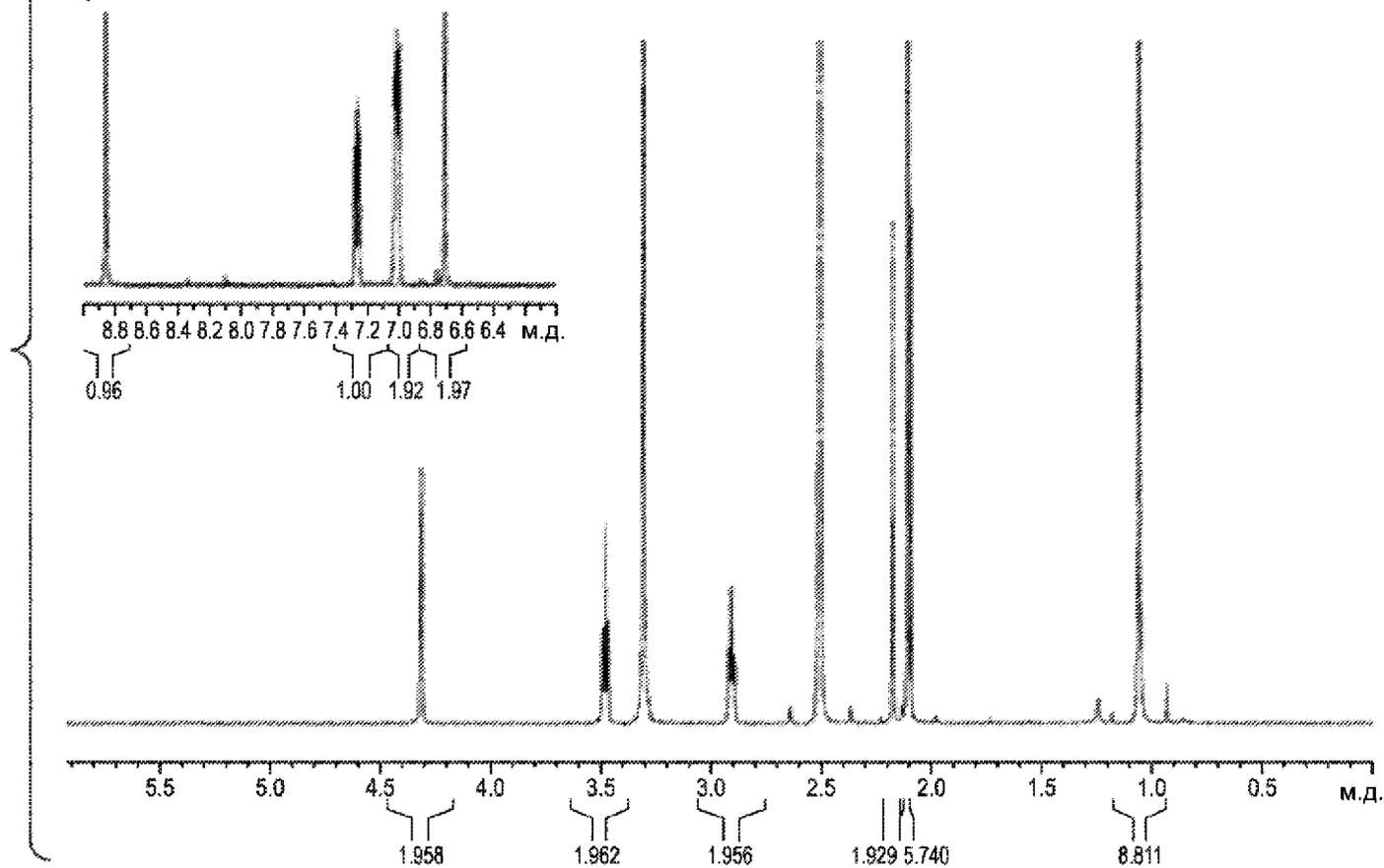
Фиг. 43



Фиг. 44

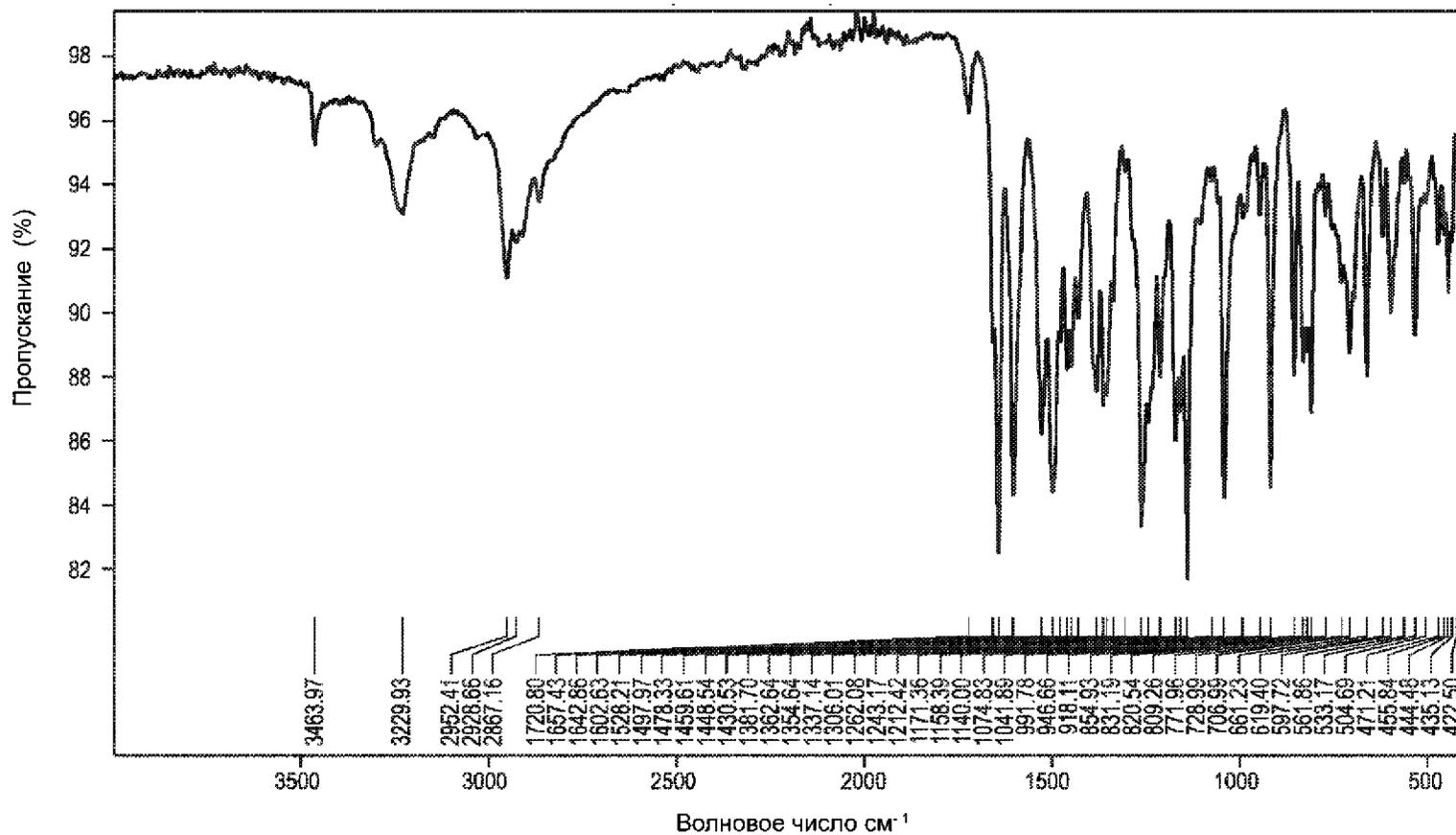
Профиль 11
LNB4918-81-1
(References as LNB4918-107-03)

¹H ЯМР спектр Формы 11 соединения A Form 11



Фиг. 45

ИК-Фурье спектр Формы 11 соединения А



Фиг. 46