

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292916 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.13(51) Int. Cl. C07D 471/18 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2021.04.09

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (9R,13S)-13-{4-[5-ХЛОР-2-(4-ХЛОР-1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛ]-6-ОКСО-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-1-ИЛ}-3-(ДИФТОРМЕТИЛ)-9-МЕТИЛ-3,4,7,15-ТЕТРААЗТРИЦИКЛО[12.3.1.0^{2,6}]ОКТАДЕКА-1(18),2(6),4,14,16-ПЕНТАЕН-8-ОНА

(31) 63/008,161

(32) 2020.04.10

(33) US

(86) PCT/US2021/026663

(87) WO 2021/207659 2021.10.14

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US); ЯНССЕН
ФАРМАСЕУТИКА НВ (BE)

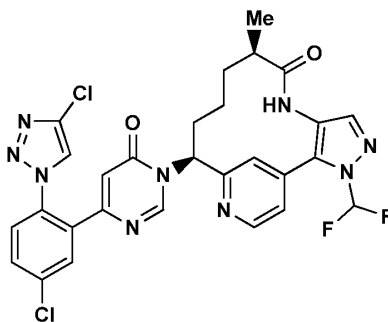
(72) Изобретатель:

Дилгер Эндрю К., Галелла Майкл А.,
Смит Дэниэл, Зимба Тереза М. (US),
Людекер Дэвид, Ксиоурас Кристос,
Ахуджа Дипали, Клеерен Дирк
Ангелина Дж. (BE)

(74) Представитель:

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

(57) Раскрыты кристаллические формы соединения (I). Соединение (I) является полезным в качестве антитромбоэмболического агента при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.



A1

202292916

202292916

A1

КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ (9R,13S)-13-{4-[5-ХЛОР-2-(4-ХЛОР-1H-1,2,3-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)ФЕНИЛ]-6-ОКСО-1,6-ДИГИДРОПИРИМИДИН-1-ИЛ}-3-(ДИФТОРМЕТИЛ)-9-МЕТИЛ-3,4,7,15-ТЕТРААЗАТРИЦИКЛО[12.3.1.0^{2,6}]ОКТАДЕКА-1(18),2(6),4,14,16-ПЕНТАЕН-8-ОНА

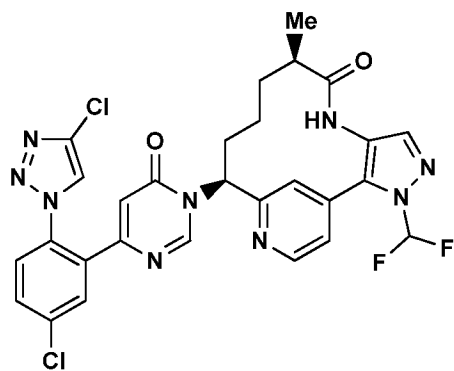
ОБЛАСТЬ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее изобретение в общем относится к кристаллическим формам (9R,13S)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она. Настоящее изобретение также в общем относится к фармацевтическим композициям, содержащим эти кристаллические формы, а также к способам применения кристаллических форм при лечении тромбозмболических нарушений и способам получения таких кристаллических форм.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фактор XIa представляет собой сериновую протеазу плазмы, участвующую в регуляции свертывания крови, которое инициируется *in vivo* путем связывания тканевого фактора (TF) с фактором VII (FVII) с образованием фактора VIIa (FVIIa). Образовавшийся в результате комплекс TF:FVIIa активирует фактор IX (FIX) и фактор X (FX), что приводит к выработке фактора Xa (FXa). Образовавшийся FXa катализирует превращение протромбина в небольшие количества тромбина до того, как этот путь прерывается ингибитором пути тканевого фактора (TFPI). Затем процесс свертывания крови далее распространяется посредством активации факторов V, VIII и XI по принципу положительной обратной связи каталитическими количествами тромбина (Gailani, D. et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 27:2507-2513 (2007)). Возникающий в результате выброс тромбина превращает фибриноген в фибрин, который полимеризуется с образованием структурной основы сгустка крови и активирует тромбоциты, которые представляют собой ключевой клеточный компонент свертывания крови (Hoffman, M., *Blood Reviews*, 17:S1-S5 (2003)). Следовательно, фактор XIa играет ключевую роль в распространении этой петли амплификации и, таким образом, является важной целью для антитромботической терапии.

Соединение (9R,13S)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-он имеет структуру:



и упоминается в настоящем документе как «Соединение (I)». Соединение (I), способ получения Соединения (I) и способы лечения с применением Соединения (I) раскрыты в публикации заявки на патент США № 2016/0096839 (далее именуемой как публикация '839), которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. В Примере 88 в публикации '839 раскрыт синтез Соединения (I). В соответствии с вариантами осуществления, приведенными в качестве примеров ниже, могут быть получены кристаллические формы Соединения (I).

Соединение (I) применимо для лечения тромбоэмболических нарушений. Однако, прежде чем Соединение (I) будет применяться для лечения заболеваний у пациентов, оно должно быть включено в фармацевтическую композицию, которая может быть введена пациенту; например, в дозированную лекарственную форму, подходящую для перорального введения, введения через слизистую оболочку, парентерального или трансдермального введения. Составы для перорального введения являются предпочтительными, поскольку они более удобны и легче вводятся, чем другие составы. Кроме того, пероральный путь введения позволяет избежать боли и дискомфорта при парентеральном введении. Соответственно, составы для перорального введения являются предпочтительными для пациентов и обычно приводят к лучшему соблюдению пациентами схем приема препарата. Как правило, при приготовлении фармацевтической композиции производится поиск такой формы активного ингредиента, которая имеет баланс целевых свойств, таких как, например, скорость растворения, растворимость, биодоступность и/или стабильность при хранении. Например, производится поиск формы активного ингредиента, обладающей достаточной стабильностью, растворимостью и биодоступностью, для предотвращения превращения достаточно растворимой и биодоступной формы во время производства, приготовления и/или хранения фармацевтической композиции в другую форму, обладающую нежелательной растворимостью и/или профилем биодоступности. Кроме того, также может быть найдена форма активного ингредиента, которая позволяет выделять

и/или очищать активный ингредиент, например, в ходе подготовительной обработки.

Активные фармацевтические ингредиенты могут существовать в различных физических формах (например, жидкие или твердые в различных кристаллических, аморфных, гидратных или сольватных формах), что может изменять технологические характеристики, стабильность, растворимость, биодоступность, фармакокинетические свойства (например, абсорбцию, распределение, метаболизм, экскрецию и тому подобное) и содержащие их фармацевтические композиции. Невозможно предсказать, будет ли соединение существовать в конкретной полиморфной форме, сколько таких форм может существовать для конкретного соединения (или солевой формы), какой способ может привести к получению этих форм, и какие свойства может демонстрировать конкретный полиморф. В фармацевтической разработке важно создавать и идентифицировать преимущественные физические формы (например, свободное основание или соль в твердой, жидкой, кристаллической, гидратной, сольватной или аморфной формах) активных фармацевтических ингредиентов. Следовательно, остается потребность в конкретных полиморфных формах Соединения (I).

Настоящее изобретение относится, по меньшей мере, к одной форме Соединения (I), которая неожиданным образом предоставляет баланс свойств, необходимых в фармацевтической композиции. Настоящее изобретение также направлено на другие важные аспекты.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к кристаллическим формам Соединения (I). Варианты осуществления этих кристаллических форм включают формы, которые охарактеризованы в настоящем документе как Форма А, Форма В, Форма С, Форма D, Форма Е, Форма F, Форма G, Форма H, Форма I и Форма J. Названия, применяемые в настоящем документе для характеристики конкретной формы, например, «Форма А» и т.д., не следует рассматривать как ограничивающие в отношении любого другого вещества, обладающего аналогичными или идентичными физическими и химическими характеристиками, но скорее следует понимать, что эти обозначения являются простыми идентификаторами, которые следует интерпретировать в соответствии с информацией о характеристиках, также представленной здесь.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1А показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма (PXRD) ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре) кристаллической Формы А Соединения (I). На Фиг. 1В показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы А Соединения (I). На Фиг. 1С показаны изотермы динамической сорбции паров (DVS) кристаллической Формы А Соединения (I): ось у: изменение массы (%), ось х: целевая относительная влажность (RH) (%). На Фиг. 1D показаны изотермы динамической сорбции паров (DVS) кристаллической Формы А Соединения (I): ось у: изменение массы (%), ось х: время (мин). На Фиг. 2 показаны спектры ядерного магнитного резонанса в твердом состоянии (ssNMR) кристаллической Формы А Соединения (I).

На Фиг. 3 показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической Формы А Соединения (I).

На Фиг. 4 показана термограмма термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической Формы А Соединения (I).

На Фиг. 5А показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре) кристаллической Формы В Соединения (I). На Фиг. 5В показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы В Соединения (I). На Фиг. 5С показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической Формы В Соединения (I).

На Фиг. 6А показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре) кристаллической Формы С Соединения (I). На Фиг. 6В показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы С Соединения (I). На Фиг. 6С показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической Формы С Соединения (I).

На Фиг. 7А показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при 25°C) кристаллической Формы D Соединения (I). На Фиг. 7В показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы D Соединения (I). На Фиг. 7С показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической Формы D Соединения (I).

На Фиг. 8А показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при 25°C) кристаллической Формы E Соединения (I). На Фиг. 8В показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы E Соединения (I).

На Фиг. 9А показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda =$

1,541874 Å при 25°C) кристаллической Формы F Соединения (I). На Фиг. 9B показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы F Соединения (I). На Фиг. 9C показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической Формы F Соединения (I).

На Фиг. 10A показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874$ Å при 25°C) кристаллической Формы G Соединения (I). На Фиг. 10B показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы G Соединения (I).

На Фиг. 11A показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874$ Å при 25°C) кристаллической Формы H Соединения (I). На Фиг. 11B показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы H Соединения (I).

На Фиг. 12 показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874$ Å при 25°C) кристаллической Формы I Соединения (I).

На Фиг. 13A показана наблюдаемая рентгеновская порошковая дифрактограмма ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874$ Å при 25°C) кристаллической Формы J Соединения (I). На Фиг. 13B показан инфракрасный (IR) спектр кристаллической Формы J Соединения (I). На Фиг. 13C показана термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) кристаллической Формы J Соединения (I). На Фиг. 13D показана термограмма термогравиметрического анализа (TGA) кристаллической Формы J Соединения (I). На Фиг. 13E показаны изотермы динамической сорбции паров (DVS) кристаллической Формы J Соединения (I).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Отличительные признаки и преимущества изобретения могут быть более понятны специалистам в данной области техники после прочтения следующего подробного описания. Следует принимать во внимание, что некоторые отличительные признаки изобретения, которые для ясности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены для образования одного варианта осуществления. И наоборот, различные отличительные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с возможностью образовать их подкомбинации.

Все числа, выражающие количества ингредиентов, массовые проценты, температуры и тому подобное, которым предшествует слово «около», следует понимать только как приблизительные значения, поэтому можно применять небольшие отклонения выше и ниже

указанного числа для достижения практически одинаковых результатов как при указанном числе. Соответственно, если не указано иное, числовые параметры, которым предшествует слово «около», являются приблизительными значениями, которые могут варьироваться в зависимости от целевых свойств, которые необходимо получить. По меньшей мере, а не как попытка ограничить применение доктрины эквивалентов объемом формулы изобретения, каждый числовой параметр должен рассматриваться, по меньшей мере, с учетом числа представленных значащих разрядов и путем применения общепринятых методик округления.

Все измерения подвержены экспериментальной ошибке и соответствуют сущности изобретения.

В контексте данного документа термин «гидрат» относится к кристаллической форме молекулы, которая дополнительно содержит воду, включенную в кристаллическую структуру. Молекулы воды в гидрате могут находиться в регулярном и/или неупорядоченном расположении. Гидрат может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул воды, например, моногидрат, гемигидрат или их смесь.

В контексте данного документа термин «комнатная температура» составляет 25°C, если не указано иное.

В контексте данного документа термин «сольват» относится к кристаллической форме молекулы, атома и/или иона, которая дополнительно содержит молекулы растворителя или растворителей, включенных в структуру кристаллической решетки. Молекулы растворителя в сольвате могут находиться в регулярном и/или неупорядоченном расположении. Сольват может содержать либо стехиометрическое, либо нестехиометрическое количество молекул растворителя.

В контексте данного документа термин «по существу чистый» при применении в отношении кристаллической формы означает соединение, имеющее чистоту более чем 90% масс., в том числе более чем 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 и 99% масс., и также включая равную около 100% масс. Соединения (I) в пересчете на массу соединения. Оставшееся вещество содержит другую форму (формы) соединения, и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси, возникающие при его получении. Например, кристаллическая форма Соединения (I) может считаться по существу чистой в том смысле, что она имеет чистоту более чем 90% масс. при измерении с помощью средств, которые в настоящее время известны и общеприняты в данной области техники, где остальные менее чем 10%

масс. вещества содержат аморфную и/или другую форму (формы) Соединения (I), и/или реакционные примеси, и/или технологические примеси.

В контексте данного документа термин «чистая кристаллическая форма в виде свободного основания» Соединения (I) представляет собой исходную форму (то есть, не солевую форму) Соединения (I), которая является по существу чистой и не сольватированной или гидратированной.

В контексте данного документа дифрактограмма PXRD, «содержащая» ряд пиков, выбранных из определенной группы пиков, предназначена для включения дифрактограмм PXRD, содержащих дополнительные пики, которые не включены в определенную группу пиков. Например, предполагается, что дифрактограмма PXRD, содержащая четыре или более, предпочтительно, пять или более значений 2θ , выбранных из: A, B, C, D, E, F, G, H, I и J, включает в себя дифрактограмму PXRD, содержащую: (a) четыре или более, предпочтительно, пять или более значений 2θ , выбранных из: A, B, C, D, E, F, G, H, I и J; и (b) ноль или более пиков, которые не являются одним из пиков A, B, C, D, E, F, G, H, I и J. Присутствие реакционных примесей и/или технологических примесей может быть определено аналитическими способами, известными в данной области техники, такими как, например, хроматография, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, масс-спектрометрия и/или инфракрасная спектроскопия.

Определения, изложенные в данном документе, имеют преимущественное значение перед определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или публикации патентной заявки, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Сокращения в контексте настоящего документа определяются следующим образом: «1 x» для однократного, «2 x» для двукратного, «3 x» для трехкратного, «°C» для градусов Цельсия, «eq.» для эквивалента или эквивалентов, «g» для грамма или граммов, «mg» для миллиграмма или миллиграммов, «kg» для килограмма или килограммов, «L» для литра или литров, «mL» для миллилитра или миллилитров, «μL» для микролитра или микролитров, «N» для нормальности, «M» для молярности, «mmol» для миллимоля или миллимолей, «min» для минуты или минут, «h» для часа или часов, «rt» для комнатной температуры (например, около 20, 21, 22, 23, 24, 25°C), «RT» для времени удерживания, «RBF» для круглодонной колбы, «atm» для атмосферы, «psi» для фунтов на квадратный дюйм, «conc.» для концентрата, «wt.» для массы, «sat» или «sat'd» для насыщенности, «SFC» для сверхкритической флюидной хроматографии, «MW» для молекулярной массы, «mp» для точки плавления, «ee» для энантиомерного избытка, «MS» или «Mass Spec» для масс-

спектрометрии, «ESI» для масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением, «HR» для высокого разрешения, «HRMS» для масс-спектрометрии высокого разрешения, «LCMS» для жидкостной хроматомасс-спектрометрии, «HPLC» для жидкостной хроматографии высокого давления, «RP HPLC» для ВЭЖХ с обращенной фазой, «TLC» или «tlc» для тонкослойной хроматографии, «NMR» для спектроскопии ядерного магнитного резонанса, «nOe» для спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера, «¹H» для протона, «δ» для дельты, «s» для синглета, «d» для дублета, «t» для триплета, «q» для квартета, «m» для мультиплета, «br» для уширенного, «Hz» для герц и «α», «β», «R», «S», «E» и «Z» представляют собой стереохимические обозначения, известные специалисту в данной области.

Me	метил
Et	этил
Pr	пропил
<i>i</i> -Pr	изопропил
Bu	бутил
<i>i</i> -Bu	изобутил
<i>t</i> -Bu	<i>трет</i> -бутил
Ph	фенил
Bn	бензил
Boc или BOC	<i>трет</i> -бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди- <i>трет</i> -бутилдикарбонат
AcOH или HOAc	уксусная кислота
AlCl ₃	хлорид алюминия
aqueous	водный
DCM или CH ₂ Cl ₂	дихлорметан
CH ₃ CN или ACN	ацетонитрил
CDCl ₃	дейтерохлороформ
CHCl ₃	хлороформ
mCPBA или m-CPBA	<i>мета</i> -хлорпербензойная кислота
Cs ₂ CO ₃	карбонат цезия
Cu(OAc) ₂	ацетат меди (II)
CuI	иодид меди (I)

CuSO ₄	сульфат меди (II)
Cy ₂ NMe	N-циклогексил-N-метилциклогексанамин
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DEA	диэтиламин
DMAc	диметилацетамид
DME	1,2-диметоксиэтан
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид
EDCI	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимид гидрохлорид
EDTA	этилендиаминтетрауксусная кислота
Et ₃ N или TEA	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOH	этанол
GMF	фильтр из стеклянного микроволокна
Grubbs II	(1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2- имидазолидинилиден)дихлор (фенилметилен)(трициклогексилфосфин)рутений
HCl	хлороводородная кислота
HATU	O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-этансульфоновая кислота
HOBT или HOBt	1-гидроксибензотриазол
H ₂ SO ₄	серная кислота
LG	уходящая группа
MeOH	метанол
MgSO ₄	сульфат магния
MsOH или MSA	метилсульфоновая кислота
NaCl	хлорид натрия

NaH	гидрид натрия
NaHCO ₃	бикарбонат натрия
Na ₂ CO ₃	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
Na ₂ SO ₃	сульфит натрия
Na ₂ SO ₄	сульфат натрия
NCS	N-хлорсукцинимид
NH ₃	аммиак
NH ₄ Cl	хлорид аммония
NH ₄ OH	гидроксид аммония
NH ₄ COOH	формиат аммония
Pd ₂ (dba) ₃	трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0)
Pd(OAc) ₂	ацетат палладия (II)
Pd/C	палладиевый катализатор на углеродном носителе
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II)
PG	защитная группа
POCl ₃	оксихлорид фосфора
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TMSCHN ₂	триметилсилилдиазометан
T3P®	ангидрид пропанфосфоновой кислоты
TRIS	трис(гидроксиметил)аминометан
pTsOH	p-толуолсульфоновая кислота
t-BME	<i>трет</i> -бутилметилловый эфир

Форма А Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) предложено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму А. Кристаллическая Форма А Соединения (I) представляет собой чистую кристаллическую форму.

Кристаллическая Форма А Соединения (I) может быть получена с применением нескольких систем растворителей, таких как ацетонитрил, смесь ацетонитрил-вода, бутанол, *трет*-бутанол, этанол, смесь этанол-вода, изопропанол, смесь изопропанол-вода, метилизобутилкетон, нитрометан и метил-*трет*-бутиловый эфир. В одном варианте

осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) может быть получена с применением систем растворителей, таких как вода, гептан, циклогексан, метил-*трет*-бутиловый эфир, ацетонитрил, этанол, изопропиловый эфир и их смеси. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А получают с помощью смеси диэтилового эфира и диметилформамида. Твердая Форма А может быть получена либо путем перемешивания избытка Соединения (I) в вышеупомянутых системах растворителей, либо путем осаждения из насыщенного раствора Соединения (I) путем добавления антирастворителя (например, воды) и/или охлаждения.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 1А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha \lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $5,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,6 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,5 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$ и $24,5 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы А получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется а) дифрактограммой PXRD, содержащей четыре или более значений 2θ , выбранных из: $5,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$ и $16,1 \pm 0,2$; и

б) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Рис. 1.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD, содержащей пять или более значений 2θ , выбранных из: $5,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$ и $16,1 \pm 0,2$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD, содержащей четыре или более значений 2θ , выбранных из: $5,0 \pm 0,2$, $5,3 \pm 0,2$, $8,2 \pm 0,2$, $10,0 \pm 0,2$, $10,7 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $13,0 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$,

15,1±0,2 и 16,1±0,2.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD, содержащей значения 2θ , равные 5,0±0,2, 10,0±0,2 и 10,7±0,2.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : 10,0±0,2, 13,0±0,2, 19,0±0,2, 19,5±0,2, 21,5±0,2 и 24,5±0,2, где дифрактограмму PXRD Формы А получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : 5,0±0,2, 8,2±0,2, 10,0±0,2, 10,7±0,2, 10,9±0,2, 13,0±0,2, 19,0±0,2, 19,5±0,2, 21,5±0,2 и 24,5±0,2, где дифрактограмму PXRD Формы А получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А может быть охарактеризована инфракрасным (IR) спектром при комнатной температуре, по существу таким, как показано на Фиг. 1B.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1677±2, 1647±2, 1607±2, 1593±2, 1586±2, 1532±2, 1481±2, 1445±2, 1429±2, 1391±2, 1325±2, 1298±2, 1286±2, 1234±2, 1223±2, 1178±2, 1120±2, 1063±2, 1029±2, 1000±2, 983±2, 941±2, 850±2, 832±2, 803±2, 749±2 и 692±2 cm^{-1} .

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1677±2, 1647±2, 1607±2, 1593±2, 1586±2, 1532±2, 1481±2, 1445±2, 1429±2, 1391±2, 1325±2, 1298±2, 1286±2, 1234±2, 1223±2, 1178±2, 1120±2, 1063±2, 1029±2, 1000±2, 983±2, 941±2, 850±2, 832±2, 803±2, 749±2 и 692±2 cm^{-1} .

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А может быть охарактеризована изотермой динамической сорбции пара (DVS), по существу такой, как показано на Фиг. 1C.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А может быть охарактеризована изотермой динамической сорбции пара (DVS), по существу такой, как показано на Фиг. 1D.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется спектром ЯМР ^{13}C твердого тела, по существу таким, как показано на Фиг.

2, содержащим три или более значений резонансных сигналов (ppm), выбранных из группы, состоящей из 25,7, 26,8, 58,2, 114,3, 121,0, 158,7, 160,2 и 181,4.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 3.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А может быть охарактеризована термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 261°C. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А может быть охарактеризована термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при 260,5°C.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма А демонстрирует термограмму термогравиметрического анализа (TGA), по существу такую же, как показано на Фиг. 4.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме А. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы А.

В другом варианте осуществления кристаллическая Форма А Соединения (I) является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы А. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс., и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы А Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму А Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму А Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы А Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма В Соединения (I)

Кристаллическая Форма В Соединения (I) может быть получена с применением таких систем растворителей, как метанол, смесь метанол-вода, этилацетат и раствор уксусной кислоты. Твердая Форма В может быть получена путем перемешивания избытка Соединения (I) в вышеупомянутых системах растворителей. В одном варианте осуществления кристаллическую Форму В Соединения (I) получают с применением таких систем растворителей, как вода, метанол, этанол, изопропанол и их смеси. В одном варианте осуществления кристаллическую Форму В получают из кристаллической Формы А в смеси воды и метанола.

В одном варианте осуществления Соединение (I) получают с применением способа, описанного выше, в виде кристаллической гидратной Формы В.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В может быть охарактеризована с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 5А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $5,3 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $13,9 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $20,2 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$ и $26,1 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы В измеряли при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $5,3 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$ и $23,8 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы В получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $5,3 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $9,5 \pm 0,2$, $10,6 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $14,4 \pm 0,2$, $14,7 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $16,8 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,3 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ и $23,8 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы В получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В может быть охарактеризована с помощью инфракрасного (IR) спектра при комнатной температуре, по существу такого, как показано на Фиг. 5В.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1682 ± 2 , 1649 ± 2 , 1607 ± 2 , 1592 ± 2 , 1532 ± 2 , 1481 ± 2 , 1444 ± 2 , 1428 ± 2 , 1389 ± 2 , 1287 ± 2 , 1235 ± 2 , 1223 ± 2 , 1176 ± 2 , 1136 ± 2 , 1127 ± 2 , 1112 ± 2 , 1054 ± 2 , 1027 ± 2 , 994 ± 2 , 983 ± 2 , 942 ± 2 , 867 ± 2 , 850 ± 2 , 829 ± 2 , 804 ± 2 , 749 ± 2 и 690 ± 2 см^{-1} .

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1682 ± 2 , 1649 ± 2 , 1607 ± 2 , 1592 ± 2 , 1532 ± 2 , 1481 ± 2 , 1444 ± 2 , 1428 ± 2 , 1389 ± 2 , 1287 ± 2 , 1235 ± 2 , 1223 ± 2 , 1176 ± 2 , 1136 ± 2 , 1127 ± 2 , 1112 ± 2 , 1054 ± 2 , 1027 ± 2 , 994 ± 2 , 983 ± 2 , 942 ± 2 , 867 ± 2 , 850 ± 2 , 829 ± 2 , 804 ± 2 , 749 ± 2 и 690 ± 2 см^{-1} .

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 235°C . В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при $234,6^{\circ}\text{C}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 5С.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме В. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы В. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма В является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы В. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс. и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы В Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция,

содержащая Форму В Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму В Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы В Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма С Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) представлено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму С. Кристаллическая Форма С Соединения (I) представляет собой чистую кристаллическую форму в виде свободного основания.

Кристаллическая Форма С Соединения (I) может быть получена с применением таких систем растворителей, как диэтиловый эфир, смесь вода-диметилформамид, диизопропиловый эфир, вода, 1-пентанол, уксусная кислота и раствор метил-трет-бутилового эфира. Например, твердая Форма С может быть получена из насыщенного раствора Соединения (I) в диметилформамиде (DMF) путем добавления антирастворителя (например, воды) и/или охлаждения.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С может быть охарактеризована с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 6А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $8,9 \pm 0,2$, $10,8 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $13,8 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$, $21,9 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$ и $26,6 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы С получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $10,8 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $19,9 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $21,6 \pm 0,2$,

22,3±0,2, 24,0±0,2 и 26,6±0,2, где дифрактограмму PXRD Формы С получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : 8,9±0,2, 10,8±0,2, 13,5±0,2, 13,8±0,2, 19,5±0,2, 19,9±0,2, 20,8±0,2, 21,6±0,2, 21,9±0,2, 22,3±0,2, 24,0±0,2, 25,8±0,2 и 26,6±0,2, где дифрактограмму PXRD Формы С получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С может быть охарактеризована с помощью инфракрасного (IR) спектра при комнатной температуре, по существу такого, как показано на Фиг. 6В.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1683±2, 1536±2, 1489±2, 1457±2, 1446±2, 1388±2, 1373±2, 1363±2, 1193±2, 1119±2, 1098±2, 1065±2, 1045±2, 1032±2, 867±2, 842±2, 832±2, 813±2, 802±2 и 738±2 cm^{-1} .

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1683±2, 1536±2, 1489±2, 1457±2, 1446±2, 1388±2, 1373±2, 1363±2, 1193±2, 1119±2, 1098±2, 1065±2, 1045±2, 1032±2, 867±2, 842±2, 832±2, 813±2, 802±2 и 738±2 cm^{-1} . В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей температуру начала перехода при около 275°C.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 277°C. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при 276,9°C.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма С Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 6С.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме С. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы С. В одном варианте осуществления

кристаллическая Форма С является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы С. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс. и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы С Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму С Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму С Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы С Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма D Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) представлено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму D. Кристаллическая Форма D Соединения (I) представляет собой чистую кристаллическую форму в виде свободного основания.

Кристаллическая Форма D Соединения (I) может быть получена с применением таких систем растворителей, как 1,4-диоксан. В одном варианте осуществления кристаллическую Форму D получают в 1,4-диоксане.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D может быть охарактеризована с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 7А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $4,9 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,7 \pm 0,2$, $26,6 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$ и $29,0 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы D

получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $10,3 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы D получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $4,9 \pm 0,2$, $5,5 \pm 0,2$, $6,0 \pm 0,2$, $10,3 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $13,5 \pm 0,2$, $15,7 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,7 \pm 0,2$, $26,6 \pm 0,2$, $28,0 \pm 0,2$ и $29,0 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы D получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D может быть охарактеризована с помощью инфракрасного (IR) спектра при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 7B.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1678 ± 2 , 1645 ± 2 , 1605 ± 2 , 1593 ± 2 , 1582 ± 2 , 1533 ± 2 , 1516 ± 2 , 1480 ± 2 , 1451 ± 2 , 1444 ± 2 , 1404 ± 2 , 1389 ± 2 , 1303 ± 2 , 1294 ± 2 , 1285 ± 2 , 1234 ± 2 , 1222 ± 2 , 1177 ± 2 , 1120 ± 2 , 1072 ± 2 , 1028 ± 2 , 1000 ± 2 , 990 ± 2 , 983 ± 2 , 869 ± 2 , 850 ± 2 , 832 ± 2 , 804 ± 2 , 748 ± 2 , 708 ± 2 и $692 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1678 ± 2 , 1645 ± 2 , 1605 ± 2 , 1593 ± 2 , 1582 ± 2 , 1533 ± 2 , 1516 ± 2 , 1480 ± 2 , 1451 ± 2 , 1444 ± 2 , 1404 ± 2 , 1389 ± 2 , 1303 ± 2 , 1294 ± 2 , 1285 ± 2 , 1234 ± 2 , 1222 ± 2 , 1177 ± 2 , 1120 ± 2 , 1072 ± 2 , 1028 ± 2 , 1000 ± 2 , 990 ± 2 , 983 ± 2 , 869 ± 2 , 850 ± 2 , 832 ± 2 , 804 ± 2 , 748 ± 2 , 708 ± 2 и $692 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей температуру начала перехода при около 247°C .

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 250°C . В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик

при 250,2°C.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 7С.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме D. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы D. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма D является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы D. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс., и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы D Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму D Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму D Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы D Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма E Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) представлено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму E. Кристаллическая Форма E Соединения (I) представляет собой чистую кристаллическую форму в виде свободного основания.

Кристаллическая Форма E Соединения (I) может быть получена с применением таких систем растворителей, как ацетонитрил, пропионитрил и их смеси. В одном варианте осуществления кристаллическую Форму E получают в ацетонитриле путем медленного выпаривания растворителя.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма E может быть охарактеризована

с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 8А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Е Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $4,0\pm 0,2$, $6,7\pm 0,2$, $7,0\pm 0,2$, $7,4\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$ и $23,7\pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы Е получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Е Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $4,0\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$ и $23,7\pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы Е получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Е Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $4,0\pm 0,2$, $6,7\pm 0,2$, $7,0\pm 0,2$, $7,4\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$ и $23,7\pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы Е получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Е может быть охарактеризована с помощью инфракрасного (IR) спектра при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 8В.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Е характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1678 ± 2 , 1610 ± 2 , 1590 ± 2 , 1533 ± 2 , 1486 ± 2 , 1461 ± 2 , 1442 ± 2 , 1373 ± 2 , 1366 ± 2 , 1296 ± 2 , 1218 ± 2 , 1187 ± 2 , 1161 ± 2 , 1116 ± 2 , 1097 ± 2 , 1066 ± 2 , 1031 ± 2 , 1002 ± 2 , 994 ± 2 , 941 ± 2 , 865 ± 2 , 832 ± 2 , 803 ± 2 , 770 ± 2 , 738 ± 2 , 694 ± 2 и $651\pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Е характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1678 ± 2 , 1610 ± 2 , 1590 ± 2 , 1533 ± 2 , 1486 ± 2 , 1461 ± 2 , 1442 ± 2 , 1373 ± 2 , 1366 ± 2 , 1296 ± 2 , 1218 ± 2 , 1187 ± 2 , 1161 ± 2 , 1116 ± 2 , 1097 ± 2 , 1066 ± 2 , 1031 ± 2 , 1002 ± 2 , 994 ± 2 , 941 ± 2 , 865 ± 2 , 832 ± 2 , 803 ± 2 , 770 ± 2 , 738 ± 2 , 694 ± 2 и $651\pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме Е. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы Е. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Е является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы Е. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс., и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы Е Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму Е Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму Е Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы Е Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма F Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) представлено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму F. Кристаллическая Форма F Соединения (I) представляет собой чистую кристаллическую форму в виде свободного основания.

Кристаллическая Форма F Соединения (I) может быть получена с применением таких систем растворителей, как изопропиловый эфир, пиридин, метил-трет-бутиловый эфир и их смеси, и последующей десольватацией образующихся твердых сольватов (например, путем суспендирования в гептане или этаноле). Твердая Форма F может быть получена путем перемешивания избытка Соединения (I) в гептане или этаноле. В одном варианте осуществления кристаллическую Форму F получают путем суспендирования твердого Соединения (I) в гептане.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F может быть охарактеризована с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ (CuK α)

$\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 9А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $4,8 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$ и $28,8 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы F получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $9,6 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$ и $23,8 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы F получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $4,8 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$ и $28,8 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы F получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F может быть охарактеризована с помощью инфракрасного (IR) спектра при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 9В.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1662 ± 2 , 1604 ± 2 , 1591 ± 2 , 1542 ± 2 , 1487 ± 2 , 1400 ± 2 , 1364 ± 2 , 1087 ± 2 , 1052 ± 2 , 1037 ± 2 , 1028 ± 2 , 876 ± 2 , 863 ± 2 , 843 ± 2 , 839 ± 2 , 825 ± 2 , 807 ± 2 , 697 ± 2 и $688 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1662 ± 2 , 1604 ± 2 , 1591 ± 2 , 1542 ± 2 , 1487 ± 2 , 1400 ± 2 , 1364 ± 2 , 1087 ± 2 , 1052 ± 2 , 1037 ± 2 , 1028 ± 2 , 876 ± 2 , 863 ± 2 , 843 ± 2 , 839 ± 2 , 825 ± 2 , 807 ± 2 , 697 ± 2 и $688 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей температуру начала перехода при около 237°C .

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 242°C. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при 241,7°C.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F Соединения (I) характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 9C.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме F. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы F. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма F является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы F. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс., и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы F Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму F Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму F Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы F Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма G Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) представлено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму G.

Кристаллическая Форма G Соединения (I) может быть получена с применением таких

систем растворителей, как ацетонитрил, пропионитрил, вода и их смеси. В одном варианте осуществления кристаллическую Форму G получают путем кристаллизации раствора Соединения (I) в ацетонитриле и воде.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма G может быть охарактеризована с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 10А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма G Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $4,4\pm0,2$, $6,2\pm0,2$, $10,7\pm0,2$, $12,5\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $16,7\pm0,2$, $17,6\pm0,2$, $18,1\pm0,2$, $18,7\pm0,2$, $19,0\pm0,2$, $19,6\pm0,2$, $20,9\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, $22,0\pm0,2$, $23,0\pm0,2$, $23,5\pm0,2$, $24,1\pm0,2$, $24,8\pm0,2$, $25,1\pm0,2$ и $25,4\pm0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы G получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма G Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $4,4\pm0,2$, $10,7\pm0,2$, $16,7\pm0,2$, $18,1\pm0,2$, $19,6\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, $22,0\pm0,2$, $23,5\pm0,2$, $24,1\pm0,2$, $24,8\pm0,2$, $25,1\pm0,2$ и $25,4\pm0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы G получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма G Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $4,4\pm0,2$, $6,2\pm0,2$, $10,7\pm0,2$, $12,5\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $16,7\pm0,2$, $17,6\pm0,2$, $18,1\pm0,2$, $18,7\pm0,2$, $19,0\pm0,2$, $19,6\pm0,2$, $20,9\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, $22,0\pm0,2$, $23,0\pm0,2$, $23,5\pm0,2$, $24,1\pm0,2$, $24,8\pm0,2$, $25,1\pm0,2$ и $25,4\pm0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы G получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма G может быть охарактеризована с помощью инфракрасного (IR) спектра при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 10В.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма G характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1680 ± 2 , 1672 ± 2 , 1609 ± 2 , 1607 ± 2 , 1535 ± 2 , 1533 ± 2 , 1488 ± 2 , 1461 ± 2 , 1441 ± 2 , 1367 ± 2 , 1118 ± 2 , 1096 ± 2 , 1066 ± 2 , 1029 ± 2 , 993 ± 2 , 866 ± 2 , 836 ± 2 , 804 ± 2 , 738 ± 2 и $694\pm2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма G характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1680 ± 2 , 1672 ± 2 , 1609 ± 2 , 1607 ± 2 , 1535 ± 2 , 1533 ± 2 , 1488 ± 2 , 1461 ± 2 , 1441 ± 2 , 1367 ± 2 , 1118 ± 2 , 1096 ± 2 , 1066 ± 2 , 1029 ± 2 , 993 ± 2 , 866 ± 2 , 836 ± 2 , 804 ± 2 , 738 ± 2 и 694 ± 2 cm^{-1} .

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме G. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы G. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма G является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы G. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс., и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы G Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму G Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму G Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы G Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма H Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) представлено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму H. Кристаллическая Форма H Соединения (I) представляет собой сольват метилацетата в виде свободного основания.

Кристаллическая Форма H Соединения (I) может быть получена с применением таких систем растворителей, как метилацетат, этилацетат, этилпропионат и их смеси. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма H получают путем кристаллизации раствора Соединения (I) в метилацетате. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма H получают путем суспендирования аморфного Соединения (I) при 5°C в

метилацетате.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Н может быть охарактеризована с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 11А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Н Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $7,1 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$ и $29,6 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы Н получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Н Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $9,6 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$ и $26,4 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы Н получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Н Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $7,1 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $10,9 \pm 0,2$, $17,5 \pm 0,2$, $18,2 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $22,0 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$, $23,2 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $24,9 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$ и $29,6 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы Н получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Н может быть охарактеризована с помощью инфракрасного (IR) спектра при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 11В.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Н характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1732 ± 2 , 1694 ± 2 , 1673 ± 2 , 1534 ± 2 , 1483 ± 2 , 1461 ± 2 , 1448 ± 2 , 1433 ± 2 , 1416 ± 2 , 1377 ± 2 , 1297 ± 2 , 1283 ± 2 , 1254 ± 2 , 1223 ± 2 , 1184 ± 2 , 1113 ± 2 , 1074 ± 2 , 1041 ± 2 , 1029 ± 2 , 1001 ± 2 , 873 ± 2 , 850 ± 2 , 844 ± 2 , 831 ± 2 , 814 ± 2 , 803 ± 2 и $738 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Н характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1732 ± 2 , 1694 ± 2 , 1673 ± 2 , 1534 ± 2 , 1483 ± 2 , 1461 ± 2 , 1448 ± 2 , 1433 ± 2 , 1416 ± 2 , 1377 ± 2 , 1297 ± 2 , 1283 ± 2 , 1254 ± 2 , 1223 ± 2 , 1184 ± 2 ,

1113±2, 1074±2, 1041±2, 1029±2, 1001±2, 873±2, 850±2, 844±2, 831±2, 814±2, 803±2 и 738±2 см⁻¹.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме Н. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы Н. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма Н является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы Н. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс., и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы Н Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму Н Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму Н Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы Н Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма I Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) представлено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму I.

Кристаллическая Форма I Соединения (I) может быть получена путем хранения Формы Н под вакуумом при комнатной температуре или путем хранения Формы Н при повышенной температуре. В одном варианте осуществления кристаллическую Форму I получают путем нагревания кристаллической Формы Н.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма I может быть охарактеризована с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ (CuK α $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 12.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма I Соединения (I) характеризуется

дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $7,2 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $26,4 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы I получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма I Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $9,9 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ и $22,6 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы I получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма I Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ : $7,2 \pm 0,2$, $9,9 \pm 0,2$, $11,2 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,0 \pm 0,2$, $18,5 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,1 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $24,0 \pm 0,2$, $24,6 \pm 0,2$, $25,5 \pm 0,2$ и $26,4 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы I получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма I характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1682 ± 2 , 1534 ± 2 , 1485 ± 2 , 1461 ± 2 , 1380 ± 2 , 1118 ± 2 , 1106 ± 2 , 1066 ± 2 , 1041 ± 2 , 1032 ± 2 , 1002 ± 2 , 865 ± 2 , 832 ± 2 и $803 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма I характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1682 ± 2 , 1534 ± 2 , 1485 ± 2 , 1461 ± 2 , 1380 ± 2 , 1118 ± 2 , 1106 ± 2 , 1066 ± 2 , 1041 ± 2 , 1032 ± 2 , 1002 ± 2 , 865 ± 2 , 832 ± 2 и $803 \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме I. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы I. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма I является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы I. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс., и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы I Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму H Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по существу чистую Форму Н Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы Н Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

Форма J Соединения (I)

В одном варианте осуществления Соединение (I) представлено в виде кристаллического вещества, содержащего Форму J. Кристаллическая Форма J Соединения (I) представляет собой чистую кристаллическую форму в виде свободного основания.

Кристаллическая Форма J Соединения (I) может быть получена с применением таких систем растворителей, как этиленгликоль, 1-пентанол, 1-пропанол, триэтиламин, вода, этанол, ацетон, пропан-1,2-диол и их смеси. В одном варианте осуществления кристаллическую Форму J получают путем термоциклирования Формы G и в смеси ацетонитрил/вода при повышенной температуре. Твердая Форма J может быть получена путем перемешивания избытка Соединения (I), например, Формы G или H, в системах растворителей гептан или ацетонитрил/вода.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма J может быть охарактеризована с помощью рентгеновской порошковой дифрактограммы, содержащей значения 2θ ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$) при комнатной температуре, по существу такой, как показано на Фиг. 13А.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма J Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей одно, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более значений 2θ , выбранных из: $7,4 \pm 0,2$, $9,0 \pm 0,2$, $11,3 \pm 0,2$, $11,7 \pm 0,2$, $12,5 \pm 0,2$, $14,8 \pm 0,2$, $15,1 \pm 0,2$, $15,5 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $26,6 \pm 0,2$, $27,7 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$ и $28,8 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы J получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма J Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ при $18,4 \pm 0,2$, $18,8 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $26,2 \pm 0,2$, $26,6 \pm 0,2$ и $28,8 \pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы J получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма J Соединения (I) характеризуется дифрактограммой PXRD ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda = 1,541874 \text{ \AA}$ при комнатной температуре), содержащей значения 2θ при $7,4\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $26,6\pm 0,2$, $27,7\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$ и $28,8\pm 0,2$, где дифрактограмму PXRD Формы J получали при комнатной температуре.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма J характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять или более пиков, выбранных из: 1678 ± 2 , 1610 ± 2 , 1584 ± 2 , 1536 ± 2 , 1525 ± 2 , 1486 ± 2 , 1462 ± 2 , 1412 ± 2 , 1392 ± 2 , 1371 ± 2 , 1346 ± 2 , 1296 ± 2 , 1286 ± 2 , 1234 ± 2 , 1223 ± 2 , 1196 ± 2 , 1165 ± 2 , 1114 ± 2 , 1099 ± 2 , 1078 ± 2 , 1065 ± 2 , 1052 ± 2 , 1034 ± 2 , 999 ± 2 , 867 ± 2 , 858 ± 2 , 841 ± 2 , 833 ± 2 , 814 ± 2 , 800 ± 2 , 789 ± 2 , 736 ± 2 , 703 ± 2 и $694\pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма J характеризуется инфракрасным (IR) спектром, содержащим пики при 1678 ± 2 , 1610 ± 2 , 1584 ± 2 , 1536 ± 2 , 1525 ± 2 , 1486 ± 2 , 1462 ± 2 , 1412 ± 2 , 1392 ± 2 , 1371 ± 2 , 1346 ± 2 , 1296 ± 2 , 1286 ± 2 , 1234 ± 2 , 1223 ± 2 , 1196 ± 2 , 1165 ± 2 , 1114 ± 2 , 1099 ± 2 , 1078 ± 2 , 1065 ± 2 , 1052 ± 2 , 1034 ± 2 , 999 ± 2 , 867 ± 2 , 858 ± 2 , 841 ± 2 , 833 ± 2 , 814 ± 2 , 800 ± 2 , 789 ± 2 , 736 ± 2 , 703 ± 2 и $694\pm 2 \text{ см}^{-1}$.

В одном варианте осуществления кристаллическая Форма J характеризуется термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей температуру начала перехода при около 266°C .

В одном варианте осуществления кристаллическая форма содержит, по меньшей мере, 90% масс. того же, что содержится и в Форме J. В одном варианте осуществления кристаллическая форма состоит по существу из Формы J. В одном варианте осуществления кристаллическая Форма J является по существу чистой.

В другом варианте осуществления кристаллическая форма Соединения (I) состоит по существу из Формы J. Кристаллическая форма по этому варианту осуществления может содержать, по меньшей мере, 90% масс., предпочтительно, по меньшей мере, 95% масс., и более предпочтительно, по меньшей мере, 99% масс. в пересчете на массу кристаллической Формы J Соединения (I).

В еще одном варианте осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая Форму J Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном варианте осуществления фармацевтическая композиция содержит по

существу чистую Форму J Соединения (I) и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

В еще одном дополнительном варианте осуществления терапевтически эффективное количество Формы J Соединения (I) объединяют, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем и/или разбавителем с получением, по меньшей мере, одной фармацевтической композиции.

В одном варианте осуществления кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G, Формы H, Формы I и Формы J. В одном варианте осуществления кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G, Формы H, Формы I и Формы J. В одном варианте осуществления кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из Формы А, Формы F и Формы J. В одном варианте осуществления кристаллическая форма выбрана из группы, состоящей из Формы F и Формы J.

Соединение (I) может быть получено в соответствии с Примером 1. Кристаллические формы могут быть получены с помощью различных способов, включая, например, кристаллизацию или перекристаллизацию из подходящего растворителя, сублимацию, выращивание из расплава, твердофазное превращение из другой фазы, кристаллизацию из сверхкритического флюида и струйное распыление. Способы кристаллизации или перекристаллизации кристаллических форм из смеси растворителей включают, например, выпаривание растворителя, снижение температуры смеси растворителей, затравливание кристаллов в пересыщенной смеси растворителей вещества и/или соли, сушку вымораживанием смеси растворителей и добавление антирастворителей (контррастворителей) к смеси растворителей. Для получения кристаллических форм, включая полиморфы, могут применяться способы кристаллизации с высокой производительностью.

Кристаллы лекарственных средств, способы получения и характеристика кристаллов лекарственных средств рассматриваются в *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Для способов кристаллизации, в которых применяется растворитель, выбор растворителя или растворителей обычно зависит от одного или более факторов, таких как растворимость соединения, способ кристаллизации и давление паров растворителя. Могут применяться комбинации растворителей, например, соединение может быть солюбилизировано в первом растворителе с получением раствора с последующим добавлением антирастворителя для

уменьшения растворимости соединения в растворе и с возможностью образования кристаллов. Антирастворитель представляет собой растворитель, в котором соединение имеет низкую растворимость.

В одном способе получения кристаллов соединение суспендируют и/или перемешивают в подходящем растворителе с получением суспензии, которая может быть нагрета для ускорения растворения. В контексте данного документа термин «суспензия» означает насыщенный раствор соединения, который также может содержать дополнительное количество соединения для получения гетерогенной смеси соединения и растворителя при заданной температуре.

Затравочные кристаллы могут быть добавлены к любой кристаллизационной смеси для ускорения кристаллизации. Затравливание может применяться для регулирования роста конкретного полиморфа или в качестве средства управления распределением размера частиц кристаллического вещества. Соответственно, расчет необходимого количества затравки зависит от размера имеющегося затравочного кристалла и целевого размера средней частицы вещества, как описано, например, в «Programmed Cooling of Batch Crystallizers», J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 369-377. Как правило, затравки небольшого размера необходимы для эффективного контроля роста кристаллов в партии. Затравки небольшого размера могут быть получены путем просеивания, измельчения или микронизации крупных кристаллов или путем микрокристаллизации растворов. Следует проявлять осторожность, чтобы измельчение или микронизация кристаллов не приводили к изменению кристалличности формы целевой кристаллической формы (то есть, переходу в аморфную или в другую кристаллическую форму).

Охлажденная кристаллизационная смесь может быть отфильтрована под вакуумом, и выделенные твердые вещества могут быть промыты подходящим растворителем, таким как холодный растворитель для перекристаллизации, и высушены продувкой азотом с получением целевой кристаллической формы. Выделенные твердые вещества могут быть проанализированы с помощью подходящей спектроскопической или аналитической методики, такой как твердотельный ядерный магнитный резонанс, дифференциальная сканирующая калориметрия, рентгеновская порошковая дифракция или тому подобное, чтобы обеспечить образование предпочтительной кристаллической формы вещества. Полученную в результате кристаллическую форму обычно получают в количестве, превышающем около 70% масс. от выделенного вещества, предпочтительно, более чем 90%

масс. выделенного вещества, в расчете на массу соединения, первоначально применяемого в процессе кристаллизации. Вещество может быть измельчено или пропущено через сито для удаления комков, если это необходимо.

Кристаллические формы могут быть получены непосредственно из реакционной среды на конечной стадии способа получения Соединения (I). Это может быть осуществлено, например, путем применения на конечной стадии способа растворителя или смеси растворителей, из которых Соединение (I) может быть кристаллизовано. В качестве альтернативы кристаллические формы могут быть получены с помощью методик дистилляции или добавления растворителя. Подходящие растворители для этой цели включают, например, вышеупомянутые неполярные растворители и полярные растворители, включая протонные полярные растворители, такие как спирты, и апротонные полярные растворители, такие как кетоны.

Присутствие более чем одной кристаллической формы в образце может быть определено с помощью таких методик, как рентгеновская порошковая дифракция (PXRD) или твердотельная спектроскопия ядерно-магнитного резонанса. Например, наличие дополнительных пиков при сравнении экспериментально определенной дифрактограммы PXRD со смоделированной дифрактограммой PXRD может указывать на более чем одну кристаллическую форму в образце. Смоделированная дифрактограмма PXRD может быть рассчитана на основе данных рентгеновской монокристаллической дифрактометрии. См., Smith, D.K., *"A FORTRAN Program for Calculating X-Ray Powder Diffraction Patterns,"* Lawrence Radiation Laboratory, Livermore, California, UCRL-7196 (April 1963).

Формы Соединения (I) по изобретению могут быть охарактеризованы с применением различных методик, действие которых хорошо известно специалистам в данной области. Формы могут быть охарактеризованы и распознаны с помощью рентгеновской дифракции монокристалла, которая основана на измерениях элементарной ячейки монокристалла при фиксированной аналитической температуре. Подробное описание элементарных ячеек представлено в Stout & Jensen, *X-Ray Structure Definition: A Practical Guide*, Macmillan Co., New York (1968), Chapter 3, который включен в настоящий документ посредством ссылки. В качестве альтернативы определенное расположение атомов в пространственном соотношении внутри кристаллической решетки может быть охарактеризовано в соответствии с наблюдаемыми дробными координатами атомов. Другим средством характеристики кристаллической структуры является анализ рентгеновской порошковой дифракции, в котором дифракционный профиль сравнивается со смоделированным

профилем, представляющим чистое порошкообразное вещество, оба выполняются при одной и той же аналитической температуре, и измерения для вещества Формы характеризуются как серия значений 2θ (обычно четыре или более).

Могут применяться и другие способы характеристики форм, такие как твердотельный ядерный магнитный резонанс (ssNMR), дифференциальная сканирующая калориметрия, термография и общее исследование морфологии кристаллов. Эти параметры также могут применяться в комбинации для характеристики формы вещества.

ПОЛЕЗНОСТЬ

Кристаллические формы Соединения (I) и их фармацевтические композиции могут быть полезными для ингибирования Фактора XIa. Соответственно, настоящее изобретение относится к способам лечения и/или предупреждения тромбоэмболических нарушений у млекопитающих (то есть, нарушений, связанных с Фактором XIa).

Кристаллические формы Соединения (I) и их фармацевтические композиции в любом из описанных здесь способов могут применяться для предупреждения тромботических явлений у различных групп пациентов, включая пациентов с заболеваниями почек и/или печени. Кристаллические формы Соединения (I) и их фармацевтические композиции могут быть полезны для лечения пациента, страдающего от расстройства, включая, но не ограничиваясь этим, острый коронарный синдром, хронический коронарный синдром, тромбоз глубоких вен, нестабильную стенокардию, инфаркт миокарда, предсердную фибрилляцию, ишемический инсульт, окклюзионное заболевание периферических артерий, транзиторную ишемическую атаку, вторичную профилактику инсульта или тромбоэмболию легочной артерии. Кристаллические формы Соединения (I) и их фармацевтические композиции могут быть полезны для применения в способах лечения и/или предупреждения у пациентов, страдающих от нестабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, предсердной фибрилляции, первичного инфаркта миокарда, рецидивирующего инфаркта миокарда, ишемической внезапной сердечной смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионного заболевания периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, эмболии легочной артерии и тромбоза, обусловленного медицинскими имплантатами, устройствами или процедурами, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности,

что способствует тромбообразованию. Кристаллические формы Соединения (I) и их фармацевтические композиции могут быть полезны для применения в способах лечения и/или предупреждения у пациентов, страдающих от острого коронарного синдрома, тромбоза глубоких вен, хронического коронарного синдрома или для вторичной профилактики инсульта.

Кристаллические формы Соединения (I) и их фармацевтические композиции могут быть полезны для профилактики венозной тромбоэмболии у терапевтических пациентов с острым заболеванием при риске тромбоэмболических осложнений, не имеющих высокого риска кровотечения, или тромбоза глубоких вен, которые могут привести к эмболии легочной артерии у пациентов, перенесших операцию по замене коленного или тазобедренного сустава. Кристаллические формы Соединения (I) и их фармацевтические композиции могут быть полезны при применении для снижения риска основных сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, инфаркта и инсульта) у пациентов с хроническим заболеванием коронарной артерии или заболеванием периферических артерий. Кристаллические формы Соединения (I) и их фармацевтические композиции могут быть полезны при применении для снижения риска рецидива тромбоза глубоких вен и/или эмболии легочной артерии (PE) или инсульта у пациентов с неклапанной предсердной фибрилляцией.

Кристаллические формы Соединения (I), описанные в настоящем документе, могут быть включены в состав фармацевтических композиций и/или применяться в терапевтических и/или профилактических способах, где кристаллическое Соединение (I) имеет кристаллическую форму, выбранную из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G, Формы H, Формы I, Формы J или их комбинаций. Эти способы включают, но не ограничиваются ими, введение кристаллического Соединения (I) отдельно или в комбинации с одним или более другими фармацевтически активными агентами, включая агенты, которые могут быть полезны при лечении нарушений, упомянутых в настоящем документе, где кристаллическое Соединение (I) имеет кристаллическую форму, выбранную из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G, Формы H, Формы I, Формы J или их комбинаций.

Предполагается, что термин «терапевтически эффективное количество» включает количество кристаллических форм Соединения (I), которое является эффективным при введении отдельно или в комбинации для ингибирования Фактора XIa. Если Соединение (I) применяется в комбинации с другим лекарственным средством, комбинация описанных

здесь соединений может привести к синергической комбинации. Синергизм, как описано, например, у Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), имеет место, когда действие соединений при введении в комбинации превышает аддитивное действие соединений при введении по отдельности в виде одного агента. В целом синергический эффект наиболее ярко проявляется при субоптимальных концентрациях соединений. Синергизм может выражаться в более низкой цитотоксичности, повышенном антитромботическом эффекте или каком-либо другом благоприятном эффекте комбинации по сравнению с отдельными компонентами.

В контексте данного документа термин «лечение» или «терапия» охватывает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и включает: (а) предотвращение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но оно еще не диагностировано; б) замедление болезненного состояния, то есть, задержка его развития; и/или (с) облегчение болезненного состояния, то есть, осуществление регресса болезненного состояния.

В контексте данного документа термин «профилактика» представляет собой профилактическое лечение болезненного состояния с целью снижения и/или минимизации риска и/или снижения риска рецидива болезненного состояния путем введения пациенту терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного из соединений по настоящему изобретению или его стереоизомера, таутомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Пациенты могут быть отобраны для профилактической терапии на основе факторов, которые, как известно, повышают риск развития клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. Для профилактического лечения могут быть представлены или еще не представлены факторы клинического состояния болезни. «Профилактическое» лечение может быть разделено на (а) первичную профилактику и (б) вторичную профилактику. Первичную профилактику определяют как лечение, направленное на снижение или минимизацию риска болезненного состояния у пациента, у которого еще не развилось клиническое болезненное состояние, тогда как вторичную профилактику определяют как минимизацию или снижение риска рецидива или повторного возникновения того же заболевания или аналогичного клинического болезненного состояния.

В контексте данного документа термин «предупреждение» охватывает превентивное лечение субклинического болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у

человека, направленное на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния. Пациентов отбирают для превентивной терапии на основании факторов, которые, как известно, повышают риск развития клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией.

В контексте данного документа термин «снижение риска» охватывает виды терапии, которые снижают частоту развития клинического болезненного состояния. Таким образом, первичный и вторичный виды превентивной терапии являются примерами снижения риска. В общем, тромбоэмболическое нарушение представляет собой заболевание системы кровообращения, вызванное образованием тромбов (то есть, заболевания, связанные с образованием фибрина, активацией тромбоцитов и/или агрегацией тромбоцитов). В контексте данного документа термин «тромбоэмболические нарушения» включает артериальные сердечно-сосудистые тромбоэмболические нарушения, венозные сердечно-сосудистые тромбоэмболические нарушения и тромбоэмболические нарушения в камерах сердца. В контексте данного документа термин «тромбоэмболические нарушения» также включает специфические нарушения, выбранные, но не ограничиваясь ими, из нестабильной стенокардии или других острых коронарных синдромов, предсердной фибрилляции, первичного или рецидивирующего инфаркта миокарда, внезапной ишемической смерти, транзиторной ишемической атаки, инсульта, атеросклероза, окклюзионного поражения периферических артерий, венозного тромбоза, тромбоза глубоких вен, тромбофлебита, артериальной эмболии, коронарного артериального тромбоза, церебрального артериального тромбоза, церебральной эмболии, почечной эмболии, эмболии легочной артерии и тромбоза, обусловленного (а) протезами клапанов или другими имплантатами, (b) постоянными катетерами, (c) стентами, (d) аппаратами искусственного кровообращения, (e) гемодиализом или (f) другими манипуляциями, при которых кровь подвергается воздействию искусственной поверхности, что способствует тромбозу. Отмечено, что тромбоз включает окклюзию (например, после шунтирования) и реокклюзию (например, во время или после чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики). Тромбоэмболические расстройства могут возникать в результате состояний, включая, но не ограничиваясь ими, атеросклероз, хирургическое вмешательство или хирургические осложнения, длительную иммобилизацию, артериальную фибрилляцию, врожденную тромбофилию, онкологическое заболевание, диабет, воздействие лекарств или гормонов и осложнения беременности. Считается, что

антикоагулянтное действие соединений по настоящему изобретению обусловлено ингибированием Фактора XIa или тромбина.

Способы предпочтительно включают введение пациенту фармацевтически эффективного количества новых кристаллов по настоящему изобретению, предпочтительно, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями и/или вспомогательными веществами. Относительные доли активного ингредиента и носителя и/или вспомогательного вещества могут определяться, например, растворимостью и химической природой веществ, выбранным путем введения и стандартной фармацевтической практикой.

Кристаллические формы Соединения (I) могут быть введены пациенту в виде таких пероральных лекарственных форм, как таблетки, капсулы (каждая из которых включает составы с пролонгированным или со спланированным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, настойки, суспензии, сиропы и эмульсии. Они также могут быть введены во внутривенной (болюс или инфузия), внутривentricular, подкожной или внутримышечной форме, все с применением лекарственных форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтики. Они могут быть введены отдельно, но в общем случае будут вводиться с фармацевтическим носителем, выбранным исходя из выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Режим дозирования кристаллических форм Соединения (I), будет, конечно, варьироваться в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного агента и его тип и способ введения; вид, возраст, пол, состояние здоровья, медицинские показания и вес реципиента; характер и степень симптомов; вид сопутствующего лечения; частота терапии; способ введения, почечная и печеночная функция пациента и целевой эффект. Врач или ветеринар может определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования тромбоэмболического заболевания. Очевидно, что несколько стандартных лекарственных форм могут быть введены примерно в одно и то же время. Режим дозирования кристаллической формы Соединения (I), который будет наиболее подходящим для профилактики или лечения, может варьироваться в зависимости от формы введения, конкретной выбранной кристаллической формы соединения и физиологических особенностей конкретного пациента, проходящего курс лечения. В целом, сначала могут применяться небольшие дозы и, при необходимости,

постепенно увеличены до тех пор, пока целевой эффект в данных обстоятельствах не будет достигнут.

В качестве общего руководства, для взрослых подходящие дозы могут находиться в диапазоне от около 0,001 до около 1000 мг/кг массы тела, а также всех комбинаций и подкомбинаций диапазонов и конкретных доз. Предпочтительные дозы могут составлять от около 0,01 до около 100 мг/кг массы тела в сутки путем ингаляции, предпочтительно, от 0,1 до 70, более предпочтительно, от 0,5 до 20 мг/кг массы тела в сутки при пероральном введении, и от около 0,01 до около 50, предпочтительно, от 0,01 до 10 мг/кг массы тела в день при внутривенном введении. В каждом конкретном случае дозы могут быть определены в соответствии с факторами, характерными для субъекта, подлежащего лечению, такими как возраст, масса тела, общее состояние здоровья и другие характеристики, которые могут влиять на эффективность лекарственного средства. Кристаллические формы Соединения (I) могут быть введены в виде однократной суточной дозы, или общая суточная доза может быть введена в виде отдельных доз два, три или четыре раза в день.

Для перорального введения в твердой форме, такой как таблетка или капсула, кристаллические формы Соединения (I) могут быть объединены с нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальций фосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит и тому подобное.

Предпочтительно, в дополнение к активному ингредиенту твердые лекарственные формы могут содержать ряд дополнительных ингредиентов, именуемых в настоящем документе как «вспомогательные вещества». Эти вспомогательные вещества включают, среди прочих, разбавители, связующие вещества, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, и разрыхлители. Также могут быть включены окрашивающие агенты. «Разбавители», в контексте данного документа, представляют собой агенты, которые придают составу объем, чтобы сделать таблетку подходящего размера для прессования. Примерами разбавителей являются лактоза и целлюлоза. «Связующие вещества», в контексте данного документа, представляют собой агенты, применяемые для придания когезионных свойств порошкообразному веществу, чтобы поддержать гарантию того, что таблетка останется неповрежденной после прессования, а также для улучшения сыпучих свойств порошка. Примерами типичных связующих веществ являются лактоза, крахмал и различные сахара. «Смазывающие вещества», в контексте данного документа, выполняют

несколько функций, включая предотвращение прилипания таблеток к оборудованию для прессования и улучшение текучести при гранулировании перед прессованием или инкапсулированием. Смазывающие вещества в большинстве случаев представляют собой гидрофобные вещества. Однако чрезмерное применение смазывающих веществ является нежелательным, так как это может привести в результате к получению состава с пониженной дезинтеграцией и/или замедленным растворением лекарственного вещества. «Вещества, способствующие скольжению», в контексте данного документа, относятся к веществам, которые могут улучшать характеристики текучести грануляционного вещества. Примеры веществ, способствующих скольжению, включают тальк и коллоидный диоксид кремния. «Разрыхлители», в контексте данного документа, представляют собой вещества или смесь веществ, которые добавляют к составу для облегчения разрушения или распада твердой лекарственной формы после введения. Вещества, которые могут служить в качестве разрыхлителей, включают крахмалы, глины, целлюлозы, альгины, камеди и поперечно-сшитые полимеры. Группу разрыхлителей, именуемую «суперразрыхлителями», обычно применяют в малых количествах в твердой лекарственной форме, обычно от 1% до 10% по массе относительно общей массы единицы дозирования. Кроскармеллоза, кросповидон и натрия крахмалгликолят представляют собой примеры сшитой целлюлозы, поперечно-сшитого полимера и сшитого крахмала, соответственно. Натрия крахмалгликолят набухает в семь-двенадцать раз менее чем за 30 секунд, эффективно разрушая содержащие его грануляты.

Разрыхлитель, предпочтительно применяемый в настоящем изобретении, выбран из группы, включающей модифицированные крахмалы, кроскармеллозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу кальция и кросповидон. Более предпочтительный разрыхлитель по настоящему изобретению представляет собой модифицированный крахмал, такой как натрия крахмалгликолят.

Предпочтительные носители включают капсулы или прессованные таблетки, которые содержат описанные здесь твердые фармацевтические лекарственные формы. Предпочтительные формы капсул или прессованных таблеток, как правило, содержат терапевтически эффективное количество кристаллических форм Соединения (I) и один или более разрыхлителей в количестве, превышающем около 10% масс. по отношению к общей массе содержимого капсулы или общей массе таблетки.

Предпочтительные составы для капсул могут содержать кристаллические формы Соединения (I) в количестве от около 5 до около 1000 мг на капсулу. Предпочтительные

составы для прессованных таблеток содержат кристаллические формы Соединения (I) в количестве от около 5 мг до около 800 мг на таблетку. Более предпочтительные составы содержат от около 50 до около 200 мг на капсулу или прессованную таблетку. Предпочтительно, фармацевтическая лекарственная форма для капсулы или прессованной таблетки содержит терапевтически эффективное количество Форм А и В Соединения (I); поверхностно-активное вещество; разрыхлитель; связующее вещество; смазывающее вещество и необязательно дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как разбавители, вещества, способствующие скольжению, и тому подобное, где разрыхлитель выбран из модифицированных крахмалов; кроскармеллозы натрия, карбоксиметилцеллюлозы кальция и кросповидона.

Для перорального введения в жидкой форме кристаллические формы Соединения (I) могут быть объединены с любым пероральным нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и тому подобное. Жидкая композиция может содержать подсластитель, который делает композиции более приятными на вкус. Подсластитель может быть выбран из сахара, такого как сахароза, маннит, сорбит, ксилит, лактоза и т.д., или заменителя сахара, такого как цикламат, сахарин, аспартам и т.д. Если в качестве подсластителя выбраны заменители сахара, их количество, применяемое в композициях по изобретению, будет значительно меньше, чем если бы применялись сахара. Принимая это во внимание, количество подсластителя может варьироваться от около 0,1 до около 50% масс. всех комбинаций и подкомбинаций диапазонов и конкретных количеств в них. Предпочтительные количества находятся в диапазоне от около 0,5 до около 30% масс.

Более предпочтительные подсластители представляют собой сахара и, в частности, сахарозу. Было обнаружено, что размер частиц применяемой порошкообразной сахарозы оказывает существенное влияние на внешний вид готовой композиции и ее конечную приемлемость для вкуса. Предпочтительный размер частиц сахарозного компонента при применении находится в диапазоне от 200 до менее чем 325 меш, стандартное сито США (US Standard Screen), и все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных размеров частиц в указанном диапазоне.

Стерильные растворы для инъекций могут быть приготовлены путем включения кристаллических форм Соединения (I) в требуемых количествах в соответствующем растворителе с различными другими ингредиентами, перечисленными здесь, по мере необходимости, с последующей стерилизующей фильтрацией. Как правило, дисперсии

могут быть приготовлены путем включения стерилизованного активного ингредиента в стерильный носитель, который содержит дисперсионную среду и любые другие необходимые ингредиенты. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительные способы получения могут включать технологию вакуумной сушки и сублимационной сушки, при которой можно получить порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желаемый ингредиент из его предварительно стерилизованного отфильтрованного раствора.

Все формы по настоящему изобретению могут применяться для приготовления жидких составов, в которых Соединение (I) может быть, например, растворено или суспендировано. При растворении Соединение (I) теряет свою кристаллическую структуру и, следовательно, рассматривается как раствор Соединения (I). Кроме того, кристаллические формы Соединения (I) могут быть включены в твердые составы.

Жидкие композиции могут также содержать другие компоненты, обычно применяемые при составлении рецептур фармацевтических композиций. Одним примером таких компонентов является лецитин. Он применяется в композициях по изобретению в качестве эмульгатора в пределах от 0,05 до 1% масс., а также все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных количеств в них. Более предпочтительно, эмульгаторы могут применяться в количестве от около 0,1 до около 0,5% масс. Другие примеры компонентов, которые могут применяться, представляют собой антимикробные консерванты, такие как бензойная кислота или парабены; суспендирующие агенты, такие как коллоидный диоксид кремния; антиоксиданты; местные оральные анестетики; ароматизаторы и красители.

Выбор таких дополнительных компонентов и их дозировка при применении в композициях по изобретению находится в пределах значений для данной области техники и будет еще лучше понятен из рабочих примеров, представленных далее в данном документе.

Кристаллические формы Соединения (I) также можно сочетать с растворимыми полимерами в качестве нацелеваемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать сополимер поливинилпирролидина и пирана, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксид-полилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, кристаллическое Соединение (I) может быть соединено с классом биоразлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимерами полимолочной и полигликолевой кислот, полиэпсилон-капролактоном,

полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Желатиновые капсулы кристаллических форм Соединения (I) могут содержать кристаллическое Соединение (I) и жидкие или твердые композиции, описанные в настоящем документе. Желатиновые капсулы также могут содержать порошкообразные носители, такие как лактоза, крахмал, производные целлюлозы, стеарат магния, стеариновая кислота и тому подобное. Подобные разбавители могут применяться для изготовления прессованных таблеток. И таблетки, и капсулы могут быть изготовлены в виде препаратов с замедленным высвобождением, чтобы обеспечить непрерывное высвобождение лекарственного средства в течение нескольких часов. Таблетки могут быть покрыты сахарной оболочкой или пленкой для маскировки любого неприятного вкуса и для защиты таблетки от атмосферного воздействия или покрыты энтеросолюбильной оболочкой для селективного распада в желудочно-кишечном тракте.

В общем, вода, подходящее масло, физиологический раствор, водная декстроза (глюкоза) и соответствующие растворы сахаров и гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, являются подходящими носителями для растворов для парентерального введения. Растворы для парентеральных растворов готовят путем растворения кристаллического Соединения (I) в носителе и, при необходимости, добавляя буферные вещества. Антиоксиданты, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, либо по отдельности, либо в сочетании, являются подходящими стабилизирующими агентами. Также могут применяться лимонная кислота и ее соли и натрий EDTA. Растворы для парентерального введения также могут содержать консерванты, такие как хлорид бензалкония, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., раскрытия которых включены в настоящее описание посредством ссылки во всей их полноте. Применяемые фармацевтические лекарственные формы для введения соединений по настоящему изобретению могут быть проиллюстрированы следующим образом:

Предпочтительная кристаллическая форма Соединения (I) может служить в качестве компонента (a) по данному изобретению и может независимо находиться в любой лекарственной форме, такой как описанные выше, и также может вводиться в различных комбинациях, как описано выше. В последующем описании компонент (b) следует

понимать как представляющий собой один или более агентов, описанных в настоящем документе, подходящих для комбинированной терапии.

Соответственно, компоненты (a) и (b) по настоящему изобретению могут присутствовать в составе вместе в единичной дозированной форме (то есть, объединены вместе в одной капсуле, таблетке, порошке или жидкости и т.д.) в виде комбинированного продукта. Когда компоненты (a) и (b) не содержатся вместе в единичной дозированной форме, компонент (a) может быть введен одновременно с компонентом (b) или в любом порядке; например, компонент (a) по настоящему изобретению может быть введен первым с последующим введением компонента (b), или они могут быть введены в обратном порядке. Если компонент (b) содержит более одного агента, эти агенты могут быть введены вместе или в любой последовательности. При введении в разное время предпочтительно, чтобы введение компонента (a) и (b) происходило с интервалом менее чем около одного часа. Предпочтительно, способ введения компонента (a) и (b) представляет собой пероральный. Хотя может быть предпочтительным, чтобы компонент (a) и компонент (b) оба вводились одним и тем же путем (то есть, например, оба перорально) или в одной лекарственной форме, при желании каждый из них может быть введен различными путями (то есть, например, один компонент комбинированного продукта может быть введен перорально, и другой компонент может быть введен внутривенно) или в различных лекарственных формах.

Таким образом, кристаллические формы Соединения (I) могут применяться по отдельности или в комбинации с другими диагностическими, антикоагулянтными, антитромбоцитарными, фибринолитическими, антитромботическими и/или профибринолитическими агентами. Например, дополнительное введение ингибиторов Фактора XIa со стандартным гепарином, низкомолекулярным гепарином, прямыми ингибиторами тромбина (например, гирудином), аспирином, антагонистами рецепторов фибриногена, стрептокиназой, урокиназой и/или тканевым активатором плазминогена может привести к улучшению антитромботической или тромболитической действенности или эффективности. Описанные здесь кристаллы могут быть введены для лечения тромботических осложнений у различных животных, таких как приматы, включая людей, овец, лошадей, крупный рогатый скот, свиней, собак, крыс и мышей. Ингибирование Фактора XIa может быть полезным не только в антикоагулянтной терапии пациентов с тромботическими состояниями, но и в тех случаях, когда может потребоваться ингибирование свертывания крови, такое как предотвращение свертывания хранящейся

цельной крови и предотвращение свертывания в других биологических образцах для исследования или хранения. Таким образом, любой ингибитор Фактора XIa, включая кристаллические формы Соединения (I), как описано в настоящем документе, может быть добавлен к или контактировать с любой средой, содержащей или предположительно содержащей Фактор XIa, и в которой может быть желательным ингибирование свертывания крови.

Кристаллические формы Соединения (I) могут применяться в комбинации с любым гипотензивным агентом или агентом, регулирующим уровень холестерина или липидов, или одновременно при лечении рестеноза, атеросклероза или высокого кровяного давления. Некоторые примеры агентов, которые могут быть полезны в комбинации с новой формой Соединения (I) по настоящему изобретению при лечении высокого кровяного давления, включают, например, соединения следующих классов: бета-блокаторы, ингибиторы АСЕ (АПФ), блокаторы кальциевых каналов и антагонисты альфа-рецепторов. Некоторые примеры агентов, которые могут быть полезны в комбинации с соединением по изобретению для лечения повышенных уровней холестерина или нерегулируемых уровней липидов, включают соединения, известные как ингибиторы HMGCoA-редуктазы, или соединения класса фибратов.

В некоторых вариантах осуществления для любой фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) имеет кристаллическую форму, выбранную из: Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G, Формы H, Формы I, Формы J или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления для любой фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) имеет кристаллическую форму, выбранную из: Формы А, Формы F, Формы J или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления для любой фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) имеет кристаллическую форму, выбранную из: Формы F, Формы J или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления для любой фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) содержит кристаллическую Форму А. В некоторых вариантах осуществления для любой фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) содержит кристаллическую Форму F. В некоторых вариантах осуществления, для любой фармацевтической композиции,

описанной в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) содержит кристаллическую Форму J.

В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) имеет кристаллическую форму, выбранную из: Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G, Формы H, Формы I, Формы J или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) имеет кристаллическую форму, выбранную из: Формы А, Формы F, Формы J или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) имеет кристаллическую форму, выбранную из: Формы F, Формы J или их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) содержит кристаллическую Форму А. В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) содержит кристаллическую Форму F. В некоторых вариантах осуществления для любого способа, описанного в настоящем документе, кристаллическое Соединение (I) содержит кристаллическую Форму J.

Фармацевтические наборы, которые могут быть полезны для лечения различных расстройств и которые содержат терапевтически эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей новую форму Соединения (I) в одном или более стерильных контейнерах, также входят в объем настоящего изобретения. Наборы могут дополнительно содержать компоненты стандартного фармацевтического набора, которые будут очевидны специалистам в данной области после ознакомления с настоящим изобретением. Стерилизация контейнера может проводиться с применением общепринятой методики стерилизации, хорошо известной специалистам в данной области.

Настоящее изобретение далее описано в следующих примерах. Все примеры являются конкретными примерами. Эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем прилагаемой формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Следующие примеры предложены для дополнительной помощи в понимании вариантов осуществления, раскрытых в данной заявке, и предполагают понимание общепринятых способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, к которой относятся

примеры. Конкретные вещества и условия, описанные ниже, предназначены для иллюстрации конкретных аспектов раскрытых здесь вариантов осуществления и не должны рассматриваться как ограничивающие их разумный объем.

Кристаллические формы (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она были охарактеризованы с помощью различных аналитических способов, включая рентгеновскую порошковую дифракцию (PXRD), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), динамическую сорбцию паров (DVS) и термографический анализ (TGA), с применением способов, описанных ниже.

Общие способы

Первичный анализ полиморфизма

Первичный анализ полиморфизма проводили в различных системах растворителей с применением температурного циклирования, резкого охлаждения, выпаривания и добавления антирастворителя. Системы растворителей были выбраны на основе результатов приблизительного анализа растворимости, включая систему растворителей, где наблюдались новые дифрактограммы PXRD, где растворимость наблюдалась с включением растворителей, соответствующих способу. Там, где были идентифицированы новые дифрактограммы PXRD, твердые вещества анализировали с помощью TG/DTA, DSC, FT-IR и ¹H ЯМР (где позволяли количества вещества).

Эксперименты с насыщенным раствором

(i) Резкое охлаждение

Насыщенные маточные растворы помещали в холодильник при 4°C в течение около 5 дней. Любые выделенные твердые вещества анализировали с помощью PXRD. В случае отсутствия твердых веществ или их недостаточного количества для анализа растворы помещали в морозильную камеру при температуре -18°C в течение 2 дней. Все твердые вещества были выделены и проанализированы с помощью PXRD. Анализ PXRD повторяли при сушке при 40°C в течение около 16 ч.

(ii) Выпаривание

Насыщенные растворы оставляли выпариваться при температуре окружающей среды и давлении. Полученные твердые вещества анализировали с помощью методики PXRD.

Затем твердые вещества высушивали при 40°C в течение около 16 ч и повторно анализировали с помощью PXRD.

(iii) Добавление антирастворителя

К насыщенным маточным растворам добавляли антирастворитель при 55°C. Антирастворитель добавляли по каплям. Полученные твердые вещества выделяли с помощью фильтрующей центрифуги (нейлоновый фильтр 0,22 мкм) сразу после завершения добавления антирастворителя. Выделенные твердые вещества анализировали с помощью PXRD, затем повторно анализировали после сушки при 40°C в течение около 16 ч.

Сравнительные эксперименты с суспензией

Сравнительные эксперименты с суспензией представляют собой процесс, опосредованный раствором, который обеспечивает путь роста менее растворимого (более стабильного) кристалла за счет более растворимой кристаллической формы (Bernstein, J. Polymorphism in Molecular Crystals. Clarendon Press, Oxford, 2006; Brittain, H.G., Polymorphism in Pharmaceutical Solids, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999). Выбор растворителя влияет на кинетику превращения полиморфа, а не на термодинамическую связь между полиморфными формами (Gu, C.H., Young, V. Jr., Grant, D.J., J. Pharm. Sci. 2001, 90 (11), 1878-1890).

Сравнительные эксперименты с суспензией могут быть проведены для определения наиболее стабильной формы в исследуемых условиях. Иллюстративные системы растворителей, которые могут применяться для сравнительных экспериментов с суспензиями, перечислены в Таблице 1.

Таблица 1. Системы растворителей для сравнительных экспериментов с суспензиями

Растворитель	Класс ICH	Нижняя граница температуры (°C)	Верхняя граница температуры (°C)
вода	N/A	Комнатная температура	60°C
гептан	3		
циклогексан	2		
t-BME	3		50°C

Рентгеновская порошковая дифракция (PXRD)

Данные PXRD были собраны с применением системы Bruker C2 (GADDS) General Area Detector Diffraction System (Bruker – Madison, WI). Излучение представляло собой Cu K α

(40 кВ, 40 мА). Расстояние образец-детектор составляло 15 см. Образцы помещали в запаянные стеклянные капилляры диаметром ≤ 1 мм. Капилляр вращали во время сбора данных. Данные о пропускании были собраны в диапазоне около от 2 до 32 градусов 2θ с временем экспозиции образца по меньшей мере 1000 с. Полученные двумерные дифракционные кривые интегрировали для получения традиционной одномерной дифрактограммы PXRD с размером шага 0,05 градуса. В качестве альтернативы анализ PXRD проводили на PANalytical X'pert pro с детектором PIXcel (128 каналов), сканируя образцы между 3 и 35° 2θ . Вещество осторожно прессовали и помещали на многолучный планшет с полимерной пленкой Mylar для закрепления образца. Затем многолучный планшет помещали в дифрактометр и анализировали с применением Cu K-излучения ($\alpha_1 \lambda = 1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2 = 1,54443 \text{ \AA}$; $\beta = 1,39225 \text{ \AA}$; соотношение $\alpha_1 : \alpha_2 = 0,5$) в режиме передачи (размер шага 0,0130° 2θ , время шага 18,87 с) с применением настроек генератора 40 кВ / 40 мА.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Для получения данных DSC применяли модели TA INSTRUMENT® Q2000, Q1000 или 2920. Измерение проводили с применением стандартных открытых чашек TA Instruments. Измерение проводили при скорости нагревания 10°C/мин в среде азота от комнатной температуры до 300°C, при размере образца около 2-10 мг. График DSC был построен с эндотермическими пиками, направленными вниз. В качестве альтернативы, около 5 мг вещества навешивали в алюминиевой чашке для DSC и негерметично закрывали перфорированной алюминиевой крышкой. Чашку с образцом затем помещали в Seiko DSC6200 (оснащенный охладителем), охлаждали и выдерживали при 20°C. После получения стабильного отклика теплового потока образец и эталон нагревали до 260, 270, 285, 290, 295, 300, 310 или 330°C со скоростью сканирования 10°C/мин, и контролировали результирующий отклик теплового потока. В качестве продувочного газа применяли азот при расходе 50 см³/мин.

Термогравиметрический анализ (TGA)

Для получения данных TGA применяли модели TA INSTRUMENT® Q5000, Q500 или 2950. Измерения проводили с применением стандартных чашек TA Instruments Platinum. Измерение проводили при скорости нагрева 10°C/мин в среде азота от комнатной температуры до 300°C при размере пробы около 10-30 мг.

Динамическая сорбция паров (DVS)

Около 20 мг кристаллической формы помещали в прибор для динамической сорбции паров от Surface Measurement Systems Ltd. (SMS). Изменение массы регистрировали относительно относительной влажности (целевой RH%) при 25°C.

Твердотельный ядерный магнитный резонанс (SSNMR)

Эксперименты твердотельного ЯМР углерод-13 с перекрестной поляризацией с вращением под магическим углом (CPMAS) проводили на приборе Bruker AV III, работающем при частоте протонов 400,13 МГц. Твердые образцы вращали с частотой 13 кГц в роторе из ZrO₂ диаметром 4 мм. Время контакта составляло от 1,5 до 3 миллисекунд и увеличивалось на протонном канале от 50 до 100% (A.E. Bennett et al., *J. Chem. Phys.*, 1995, 103, 6951), (G. Metz, X. Wu and S.O. Smith, *J. Magn. Reson. A.*, 1994, 110, 219-227). Задержку релаксации поддерживали на уровне 5х ¹H T₁ API (обычно 30 секунд). Развязка от протонов была применена с использованием импульсной последовательности TPPM 2,8 мкс (номинальная ширина полосы 90 кГц). Ширина спектральной развертки составляла 300 ppm с центром на уровне 100 ppm. Было получено 2972 точки данных (дающих цифровое разрешение 20 Гц) и заполнено нулями до 8192 до аподизации с расширением линии 20 Гц. Обычно добавлялось от 1024 до 4096 сигналов спада свободной индукции. Спектры косвенно относили к TMS с применением 3-метилглутаровой кислоты (D. Barich, E. Gorman, M. Zell and E. Munson, *Solid State Nuc. Mag. Res.*, 2006, 30, 125-129). Для каждого эксперимента применяли около 70 мг образца. Температуру выставляли на 280K.

Инфракрасная (IR) спектроскопия

Применяли микроспектроскопию нарушенного полного внутреннего отражения (microATR), образец анализировали с применением подходящего вспомогательного оборудования microATR и следующих условий измерения:

аппаратура: спектрометр Thermo Nexus 670 FT-IR

количество сканирований: 32

разрешение: 1 см⁻¹

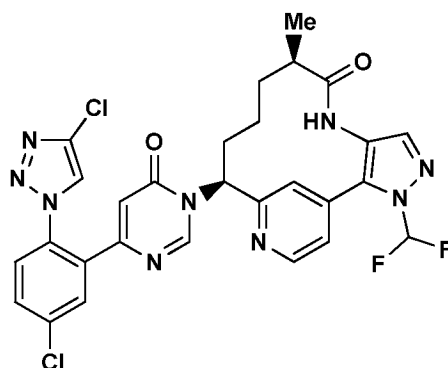
диапазон длин волн: от 4000 до 400 см⁻¹

детектор: DTGS с окнами KBr

светоделитель: Ge/KBr

вспомогательное оборудование microATR: Harrick Split Pea с кристаллом Si.

Пример 1: Получение (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она



1А. Получение 1-(дифторметил)-4-нитро-1*H*-пиразола

Cs₂CO₃ (14,41 г, 44,2 ммоль) суспендировали в растворе 4-нитро-1*H*-пиразола (5,00 г, 44,2 ммоль) и DMF (40 мл). После нагревания до 120°C в течение 5 мин добавляли твердый 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (13,48 г, 88 ммоль) 10 равными порциями на протяжении 20 мин. Реакция была завершена через 10 мин дополнительного нагревания. Смесь добавляли в делительную воронку, содержащую 100 мл воды, и экстрагировали Et₂O (2 x 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали. Путем очистки с помощью нормально-фазовой хроматографии с элюированием градиентом гексаны/EtOAc получали 1-(дифторметил)-4-нитро-1*H*-пиразол (6,99 г, 42,9 ммоль, 97% выход) в виде прозрачного бесцветного масла. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 - 7,05 (t, *J* = 60 Гц, 1H).

1В. Получение (*S*)-*трет*-бутил (1-(4-(1-(дифторметил)-4-нитро-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамата

В продутую N₂ круглодонную колбу (RBF) объемом 500 мл добавляли (*S*)-*трет*-бутил (1-(4-хлорпиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамат (10 г, 35,4 ммоль), 1-(дифторметил)-4-нитро-1*H*-пиразол (6,34 г, 38,9 ммоль) и диоксан (100 мл). Раствор барботировали N₂ в течение 5 мин. Затем добавляли Pd(OAc)₂ (0,40 г, 1,7 ммоль), ди(адамантан-1-ил)(бутил)фосфин (1,27 г, 3,5 ммоль), K₂CO₃ (14,7 г, 106 ммоль) и PvOH (1,08 г, 10,61 ммоль). Реакционную смесь барботировали N₂ в течение 5 мин, затем ее нагревали до 100°C в течение 3 ч. После этого времени раствор охлаждали до комнатной температуры, и добавляли воду (200 мл). Реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (200 мл), рассолом (200 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Путем очистки с помощью нормально-

фазовой хроматографии с элюированием градиентом гексаны/EtOAc получали (*S*)-*трет*-бутил (1-(4-(1-(дифторметил)-4-нитро-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамат (12,91 г, 31,5 ммоль, 89% выход) в виде слегка желтого масла. MS(ESI) m/z : 410,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,80 (dd, $J=5,1, 0,7$ Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, $J=5,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,27 - 6,91 (t, $J=58$ Гц, 1H), 5,79 - 5,63 (m, 1H), 5,16 - 5,03 (m, 2H), 4,92 (d, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,67 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,46 (br. s., 9H).

1C. Получение (*S*)-*трет*-бутил (1-(4-(4-амино-1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамата

В 3-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли раствор (*S*)-*трет*-бутил (1-(4-(1-(дифторметил)-4-нитро-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамата (0,78 г, 1,90 ммоль) в MeOH (12 мл) и раствор NH_4Cl (1,02 г, 19 ммоль) в воде (3 мл). К раствору добавляли Fe (0,53 г, 9,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 3 ч. Добавляли воду (50 мл). После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали через слой CELITE® и прополаскивали MeOH (200 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Путем очистки с помощью нормально-фазовой хроматографии с элюированием градиентом DCM/MeOH получали (*S*)-*трет*-бутил (1-(4-(4-амино-1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамат (0,585 г, 1,54 ммоль, 81% выход) в виде масла. MS(ESI) m/z : 380,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (dd, $J=5,0, 0,7$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 (dd, $J=5,1, 1,5$ Гц, 1H), 7,28 - 6,97 (t, $J=58$ Гц, 1H), 5,80 - 5,66 (m, 1H), 5,65 - 5,53 (m, 1H), 5,13 - 5,03 (m, 2H), 4,87 (br. s., 1H), 3,22 (br. s., 2H), 2,65 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 9H).

1D. Получение *трет*-бутил ((*S*)-1-(4-(1-(дифторметил)-4-((*R*)-2-метилбут-3-енамидо)-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамата

В продукту N_2 3-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли раствор (*S*)-*трет*-бутил (1-(4-(4-амино-1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамата (5 г, 13,18 ммоль) и EtOAc (50 мл). Раствор охлаждали до -10°C, и добавляли (*R*)-2-метилбут-3-еновую кислоту (1,72 г, 17,13 ммоль), пиридин (4,26 мл, 52,7 ммоль) и ТЗР® (23,54 мл, 39,5 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 20 ч. Добавляли воду (30 мл) и EtOAc (30 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин. Органическую фазу отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл). Объединенные органические

экстракты промывали рассолом (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Путем очистки с помощью нормально-фазовой хроматографии с элюированием градиентом гексаны/ EtOAc получали *трет*-бутил ((*S*)-1-(4-(1-(дифторметил)-4-((*R*)-2-метилбут-3-енамидо)-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамат (5,69 г, 12,33 ммоль, 94% выход). MS(ESI) m/z : 462,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,75 (dd, $J=5,0, 0,6$ Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,32 (t, $J=59$ Гц, 1H), 7,28 (br. s., 1H), 7,20 (s, 1H), 5,97 - 5,85 (m, 1H), 5,78 - 5,65 (m, 1H), 5,56 - 5,44 (m, 1H), 5,28 - 5,19 (m, 2H), 5,12 (d, $J=2,0$ Гц, 2H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 1,48 - 1,43 (s, 9H), 1,33 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

1Е. Получение *трет*-бутил *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(дифторметил)-9-метил-8-оксо-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,10,14,16-гексаен-13-ил]карбамата

В продуктую N_2 3-горлую круглодонную колбу объемом 2 л добавляли раствор *трет*-бутил ((*S*)-1-(4-(1-(дифторметил)-4-((*R*)-2-метилбут-3-енамидо)-1*H*-пиразол-5-ил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ил)карбамата (3 г, 6,50 ммоль) в EtOAc (1300 мл). Раствор барботировали аргоном в течение 15 мин. Добавляли Grubbs II (1,38 г, 1,63 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли, и остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии, элюируя градиентом DCM/ MeOH с получением *трет*-бутил *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(дифторметил)-9-метил-8-оксо-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,10,14,16-гексаен-13-ил]карбамата (2,13 г, 4,91 ммоль, 76% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS(ESI) m/z : 434,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 1H), 7,36 (br. s., 1H), 7,27 (t, $J=58$ Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,49 - 6,39 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,80 (br. s., 2H), 3,18 - 3,08 (m, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,19 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

1F. Получение *трет*-бутил *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(дифторметил)-9-метил-8-оксо-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-13-ил]карбамата

Pd/C (0,60 г, 0,570 ммоль) добавляли в колбу Парра для гидрирования объемом 250 мл, содержащую раствор *трет*-бутил *N*-[(9*R*,10*E*,13*S*)-3-(дифторметил)-9-метил-8-оксо-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,10,14,16-гексаен-13-ил]карбамата (2,46 г, 5,68 ммоль) в EtOH (100 мл). Колбу продували N_2 и поднимали давление H_2 до 55 psi, оставляя перемешиваться в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой CELITE® и концентрировали с получением *трет*-бутил *N*-

[(9*R*,13*S*)-3-(дифторметил)-9-метил-8-оксо-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-13-ил]карбамата (2,17 г, 88% выход) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. MS(ESI) *m/z*: 436,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,32 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,96 (t, *J*=58 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,22 (d, *J*=7,3 Гц, 1H), 4,66 (d, *J*=8,3 Гц, 1H), 2,62 (br. s., 1H), 1,88 (d, *J*=12,8 Гц, 1H), 1,77 - 1,59 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 9H), 1,15 (d, *J*=18,2 Гц, 2H), 0,83 (d, *J*=7,0 Гц, 3H).

1G. Получение (9*R*,13*S*)-13-амино-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она

4 н. HCl в диоксане (3,88 мл, 15,5 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил *N*-[(9*R*,13*S*)-3-(дифторметил)-9-метил-8-оксо-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-13-ил]карбамата (2,25 г, 5,2 ммоль) в MeOH (10 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали на бане со льдом, и добавляли 7 н. NH₃ в MeOH (13,3 мл, 93,0 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ (80 мл), и образовавшееся твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали с получением (9*R*,13*S*)-13-амино-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она (1,3 г, 3,88 ммоль, 75% выход). MS(ESI) *m/z*: 336,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 8,71 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,94 (t, *J*=58 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 4,01 (dd, *J*=10,2, 5,1 Гц, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 1H), 1,90 - 1,69 (m, 2H), 1,53 - 1,36 (m, 2H), 1,16 - 1,00 (m, 1H), 0,85 (d, *J*=7,0 Гц, 3H).

1H. Получение (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она

В стеклянный реактор объемом 30 л, содержащий 6-(5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил)пиримидин-4-ол (230 г, 0,73 моль), полученный в Примере 2, и порошкообразные молекулярные сита 4Å (345 г) в DMAc (4,6 л) последовательно добавляли DBU (162 г, 1,06 моль) и NATU (350 г, 0,92 моль). Через 5 мин перемешивания при температуре окружающей среды добавляли (9*R*,13*S*)-13-амино-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-он (275 г, 0,82 моль), и реакционную массу перемешивали в течение 2 ч, после чего ее фильтровали через слой CELITE и разбавляли 13,8 л этилацетата. Затем добавляли воду (6,9 л). Водную фазу подвергали обратной экстракции 4,6 л этилацетата. Объединенные органические фазы дополнительно промывали водой (6,9 л), насыщенным водным раствором NaCl (6,9 л) и

выпаривали досуха. Полученную в результате массу растворяли в DMAc (2,3 л). Фазу, обогащенную DMAc, медленно в течение 20 мин добавляли в реактор, содержащий воду (4,6 л, 0-10°C), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали. Полученное в результате влажное твердое вещество дополнительно промывали водой (2,3 л) и центрифугировали. Влажное твердое вещество затем растворяли в THF (9,2 л), и органический слой дважды промывали насыщенным раствором NaCl (4,6 л x 2). Органическую фазу обрабатывали активированным углем (69 г) и фильтровали через слой CELITE. Растворитель полностью удаляли путем выпаривания. Полученную в результате массу затем повторно растворяли в THF (1,85 л) при 55°C и добавляли н-гептан (6,9 л) в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0-10°C и перемешивали в течение 30 мин, после чего фильтровали. Влажный осадок на фильтре промывали н-гептаном (2,3 л) и высушивали в печи при 65°C с получением 405 г (72% выход) неочищенного (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она.

Получение Формы А

Неочищенное вышеуказанное вещество подвергали дальнейшей обработке с получением Формы А. Несколько партий неочищенного вещества объединяли с общей массой 1,5 кг. Неочищенное вещество (1,5 кг) растворяли в смеси 17,17 л ACN и 5,25 л воды. Раствор фильтровали и добавляли 2,2 л ACN. Реакционную смесь нагревали до 65°C, и добавляли воду (13,5 л) в течение 30 мин. Добавляли затравку Формы А (15 г), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин, и затем добавляли воду (9 л) в течение 30 мин. После двух дополнительных часов перемешивания реакционную смесь охлаждали в течение 2 ч и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Суспензию затем фильтровали, и полученное в результате твердое вещество повторно суспендировали в воде (7,5 л) и фильтровали. Влажный осадок на фильтре высушивали в печи (65°C, под средним вакуумом (450 мм Hg)) с получением 990 г (84%) (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она в виде кристаллической Формы А. MS(ESI) *m/z*: 626,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,41 (s, N-H), 8,85 (s, 1H), 8,74 (d, *J*=5,0, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,96 (t, *J*=57,7 Гц, 1 H), 7,92 (d, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (dd, *J*=8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,75 (d, *J*=8,5 Гц,

1H), 7,71 (br s, 1H), 7,43 (dd, $J=5,0, 1,5$ Гц, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,91 (bd, $J=10,8$ Гц, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 0,87 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,35 (m, 1H).

Получение Формы В

Кристаллическую Форму А преобразовывали в кристаллическую Форму В путем суспендирования 240 мг Формы А в около 10 мл MeOH в течение около 19 часов при комнатной температуре. Суспензию затем фильтровали с помощью воронки Бюхнера, и твердые вещества высушивали при 40°C под вакуумом в течение около 19 ч с получением Формы В.

Получение Формы С

Аморфный (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-он подвергали термоциклированию в интервале от комнатной температуры до 4°C или -18°C, начиная с раствора соединения в диэтиловом эфире и с добавлением антирастворителя диметилформамида, с получением кристаллической Формы С.

Термоциклирование: около 572 мг аморфного (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она (получен путем лиофилизации в 1,4-диоксане) навешивали в 20 мл виалу. Добавляли диэтиловый эфир (20 мл). Эксперимент проводили путем термоциклирования между 5°C и 40°C с 3 ч выдерживания при каждой температуре и скоростями нагрева/охлаждения 0,2°C/мин с перемешиванием. Через около 24 ч в эксперименте отбирали часть образца. Около 1 мл отделяли с помощью 0,22 мкм нейлонового центрифужного фильтра при температуре окружающей среды и анализировали с помощью PXRD. Оставшуюся суспензию затем отделяли путем центрифужного фильтрования, и твердые вещества высушивали под вакуумом в течение около 24 ч при температуре окружающей среды.

Форма С являлась безводной и негигроскопичной, без изменения формы при анализе VT-PXRD.

Получение Формы D

Аморфный (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-он подвергали термоциклированию от комнатной температуры до 4°C или -18°C, начиная с раствора соединения в 1,4-диоксане, с получением кристаллической Формы D. Около 591 мг (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она (получен путем лиофилизации в 1,4-диоксане) навешивали в 20 мл виалу. Добавляли 1,6 мл 1,4-диоксана. Эксперимент проводили путем термоциклирования между 5°C и 40°C с 3 ч выдерживания при каждой температуре и скоростями нагрева/охлаждения 0,2°C/мин с перемешиванием. Через около 24 ч добавляли дополнительный 1 мл 1,4-диоксана, так как было замечено в эксперименте, что реакционная смесь превратилась в густую суспензию. Через около 4 дня суммарно термоциклирования в эксперименте отбирали часть образца. Около 1 мл отделяли с помощью 0,22 мкм нейлонового центрифужного фильтра при температуре окружающей среды и анализировали с помощью PXRD. Оставшуюся суспензию отделяли с помощью центрифужного фильтрования, переносили в 20 мл виалу и высушивали под вакуумом в течение около 17 ч при температуре окружающей среды. Форму D идентифицировали как безводную форму (содержащую менее чем 0,1 экв. 1,4-диоксана).

Получение Формы E

Аморфный (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-он (около 500 мг) растворяли в ацетонитриле (8 мл). Наблюдалось некоторое количество осадка, следовательно, добавляли дополнительные 10 мл ацетонитрила. Полученную в результате суспензию фильтровали с помощью шприца, применяя 0,45 мкм PTFE фильтр, разделяли между 2 x 20 мл виалами и оставляли выпариваться при температуре окружающей среды. Вещество после выпаривания анализировали с помощью PXRD и TG/DTA в виде кристаллической Формы E. Форму E идентифицировали как безводную (содержащую менее чем 0,1 экв. 1,4-диоксана) негигроскопичную форму.

Получение Формы F

500 мг аморфного (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она (получен путем лиофилизации в 1,4-диоксане) навешивали в 20 мл виалу. Добавляли пиридин (1,7 мл). Эксперимент проводили путем термоциклирования между 5°C и 40°C с 3 ч выдерживания при каждой температуре и скоростями нагрева/охлаждения 0,2°C/мин с перемешиванием. Через около 3 дня в эксперименте отбирали часть образца. Около 1 мл отделяли с помощью 0,22 мкм нейлонового центрифужного фильтра. Всю суспензию затем разделяли с помощью центрифужного фильтрования. Твердые вещества затем переносили в 20 мл виалу. Твердые вещества высушивали в течение около 5 ч при температуре окружающей среды. К твердым веществам добавляли 10 мл этанола, и смесь суспендировали при 60°C с отбором пробы с помощью центрифужного фильтрования и анализировали с помощью PXRD через 5, 6 и 7 дней с получением Формы F.

В качестве альтернативы, аморфное соединение подвергали термоциклированию от комнатной температуры до 4°C или -18°C, начиная с раствора соединения в метилизобутилкетоне, с получением твердых веществ, и затем полученные в результате твердые вещества суспендировали с гептаном в течение 5 дней, что привело к образованию кристаллической Формы F. 574 мг аморфного (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она (получен путем лиофилизации в 1,4-диоксане) навешивали в 20 мл виалу. Добавляли 1,5 мл МИБК. Полученную смесь подвергали термоциклированию между 5°C и 40°C с 3 ч выдерживания при каждой температуре и скоростями нагрева/охлаждения 0,2°C/мин с перемешиванием. Через около 3 дня в эксперименте отбирали часть образца. Около 1 мл отделяли с помощью 0,22 мкм нейлонового центрифужного фильтра при температуре окружающей среды. Всю суспензию затем разделяли с помощью центрифужного фильтрования. Твердые вещества высушивали в течение около 17 ч при температуре окружающей среды. К твердым веществам добавляли 12,3 мл гептана. Смесь суспендировали при 60°C в течение около 3 дней. От смеси затем отбирали пробу. Около 1 мл отделяли с помощью 0,22 мкм нейлонового центрифужного фильтра. Всю суспензию затем разделяли с помощью

центрифужного фильтрования, переносили в 20 мл виалу и высушивали под вакуумом при температуре окружающей среды в течение около 4 дней с получением Формы F.

Форму F идентифицировали как безводную (содержащую менее чем 0,1 экв. 1,4-диоксана) негигроскопичную форму.

Получение Формы G

Кристаллическую Форму G получали путем кристаллизации раствора (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она в системе соразтворителей ацетонитрил и вода (70/30 об./об.).

Получение Формы H

Кристаллическую Форму H получали путем кристаллизации раствора (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она в метилацетате (10 объемных частей) и хранили при 5°C в течение 3 дней.

Получение Формы I

Кристаллическую Форму I получали путем выдерживания Формы H при 60°C в вакууме в течение 3 недель.

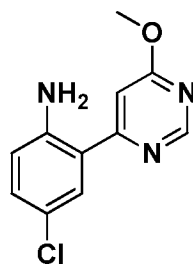
Получение Формы J

В реактор объемом 400 мл загружали 9,59 г ацетонового сольвата (9*R*,13*S*)-13-{4-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-1-ил}-3-(дифторметил)-9-метил-3,4,7,15-тетраазатрицикло[12.3.1.0^{2,6}]октадека-1(18),2(6),4,14,16-пентаен-8-она, 60,35 г ацетонитрила и 9,13 г воды. Смесь перемешивали при 300 об/мин и нагревали до 60°C в течение 10 мин. Смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и твердое вещество отделяли с помощью вакуумного фильтрования.

Пример 2: Получение Промежуточного соединения 6-[5-хлор-2-(4-хлор-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]пиримидин-4-ол

CNc1ccc(cc1)B2OC(C)(C)OC2Cl

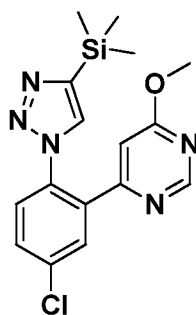
2В. Получение 4-хлор-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)анилина



Круглодонную колбу, содержащую 4-хлор-6-метоксипиримидин (3,13 г, 21,62 ммоль), 4-хлор-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (7,31 г, 21,62 ммоль), Na_2CO_3 (2,29 г, 21,62 ммоль), DME (86 мл), EtOH (10,81 мл) и воду (10,81 мл), оснащали конденсатором. Смесь продували аргоном в течение нескольких минут, затем добавляли аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.

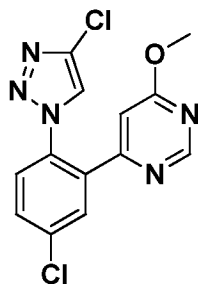
CH_2Cl_2 (1,77 г, 2,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, концентрировали и очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением 4-хлор-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)анилина (2,86 г, 56,1% выход) в виде желтого твердого вещества. MS(ESI) m/z : 236,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 8,78 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,15 (dd, $J=8,8, 2,5$ Гц, 1H), 6,99 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,67 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,89 (br. s., 2H), 4,03 (s, 3H).

2С. Получение 4-{5-хлор-2-[4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-6-метоксипиримидина



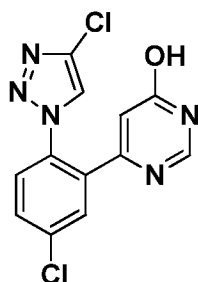
К раствору 4-хлор-2-(6-метоксипиримидин-4-ил)анилина (1,5 г, 6,36 ммоль) в ACN (90 мл) при 0°C добавляли 3-метилбутилнитрит (1,28 мл, 9,55 ммоль) с последующим добавлением по каплям азидотриметилсилана (1,26 мл, 9,55 ммоль). Наблюдалось выделение газа. Через 10 мин баню со льдом удаляли, и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры (осторожно, арилазиды являются потенциально взрывоопасными). Через 1 ч добавляли этинилтриметилсилан (2,72 мл, 19,09 ммоль) и Cu_2O (0,09 г, 0,64 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Реакционную смесь разделяли в EtOAc и насыщенном NH_4Cl , и слои отделяли. Органический слой промывали рассолом, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Путем очистки с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 4-{5-хлор-2-[4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-6-метоксипиримидин (2,13 г, 5,92 ммоль, 93% выход) в виде желтого твердого вещества. MS(ESI) m/z : 360,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,71 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,82 (d, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 6,20 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,32 - 0,28 (m, 9H).

2D. Получение 4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-метоксипиримидина



К раствору 4-{5-хлор-2-[4-(триметилсилил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]фенил}-6-метокси-пиримидина (1,56 г, 4,33 ммоль) в ACN (28,9 мл) добавляли NCS (2,03 г, 15,17 ммоль) и силикагель (6,51 г, 108 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали для удаления силикагеля, и собранный силикагель промывали EtOAc. Фильтрат промывали водой (2х), рассолом и концентрировали. Путем очистки с помощью нормально-фазовой хроматографии получали 4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-метокси-пиримидин (0,90 г, 64,5% выход) в виде желтой пены. MS(ESI) m/z : 322,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,70 (d, J =1,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J =2,4 Гц, 1H), 7,66 - 7,55 (m, 2H), 7,50 (d, J =8,6 Гц, 1H), 6,52 (d, J =0,9 Гц, 1H), 3,98 (s, 3H).

2Е. Получение 6-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]пиримидин-4-ола



К раствору 4-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]-6-метокси-пиримидина (900 мг, 2,79 ммоль) в AcOH (6 мл) добавляли 48% HBr в воде (3 мл, 26,5 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и затем разделяли между EtOAc и насыщенным водным NaHCO₃. Смесь разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (2х). Органические слои объединяли, концентрировали, и затем остаток очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии с получением белого твердого вещества. Твердое вещество суспендировали в Et₂O, фильтровали и промывали Et₂O с получением 6-[5-хлор-2-(4-хлор-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фенил]пиримидин-4-ола (610 мг, 70,9% выход) в виде белого твердого вещества. MS(ESI) m/z : 308,3 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,74 - 7,67 (m, 2H), 7,62 (dd, J =8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J =8,4 Гц, 1H), 6,44 (d, J =0,9 Гц, 1H).

Пример 3. Сравнительные эксперименты с суспензией

К растворителю (любой один растворитель, выбранный из воды, гептана, циклогексана и t-BME, 1 мл) добавляли 10 мг каждой из пяти полиморфных форм для образования суспензии. Суспензию перемешивали при соответствующей температуре, как указано в Таблице 1 выше в течение 48 ч. 300 мкл насыщенного раствора отделяли через центрифужный фильтр (нейлоновый фильтр 0,22 мкм) через 48 часов и 1 неделю. Полученные в результате полиморфные твердые вещества анализировали с помощью PXRD.

Пример 4: Анализы PXRD, DSC, TGA и DVS Соединения (I) в кристаллических Формах от А до J

Рентгеновская порошковая дифракция (PXRD)

Анализ PXRD кристаллических Форм от А до J Соединения (I) проводили, применяя методику, описанную выше. Полученные дифракционные картины показаны на Фигурах 1, 5, 6А, 7А, 8А, 9А, 10А, 11А, 12 и 13А. Характеристические пики кристаллических форм приведены ниже в Таблицах с 2 по 11:

Таблица 2

Форма А градусы $2\theta \pm 0,2$
5,0
5,3
8,2
10,0
10,7
10,9
13,0
14,6
15,1
16,1
17,2
19,0

Форма А градусы $2\theta \pm 0,2$
19,5
20,5
21,5
22,9
24,5

Таблица 3

Форма В градусы $2\theta \pm 0,2$
5,3
9,0
9,5
10,6

Форма В градусы $2\theta \pm 0,2$
11,2
13,9
14,4
14,7
16,0
16,8
17,4
18,3
19,3
20,2
20,9
21,3
23,0
23,8
25,7
26,1

Таблица 4

Форма С градусы $2\theta \pm 0,2$
8,9
10,8
13,5
13,8
19,5
19,9
20,8
21,6
21,9

Форма С градусы $2\theta \pm 0,2$
22,3
24,0
25,8
26,6

Таблица 5

Форма D градусы $2\theta \pm 0,2$
4,9
5,5
6,0
10,3
10,9
13,5
15,7
18,3
18,7
19,5
20,7
21,8
22,5
23,2
24,3
25,0
25,7
26,6
28,0
29,0

Таблица 6

Форма Е градусы $2\theta \pm 0,2$
4,0
6,7
7,0
7,4
9,4
11,0
12,5
14,4
14,9
15,2
18,8
19,7
20,2
21,5
22,4
23,2
23,7

Таблица 7

Форма F градусы $2\theta \pm 0,2$
4,8
6,1
9,6
17,2
17,6
18,0
18,3
19,4

Форма F градусы $2\theta \pm 0,2$
20,7
21,2
22,3
22,8
23,4
23,8
24,4
25,1
26,4
28,8

Таблица 8

Форма G градусы $2\theta \pm 0,2$
4,4
6,2
10,7
12,5
13,2
16,7
17,6
18,1
18,7
19,0
19,6
20,9
21,6
22,0
23,0

Форма G градусы $2\theta \pm 0,2$
23,5
24,1
24,8
25,1
25,4

Таблица 9

Форма H градусы $2\theta \pm 0,2$
7,1
9,6
10,9
17,5
18,2
18,7
20,0
22,0
22,4
23,2
24,3
24,9
26,4
27,7
29,6

Таблица 10

Форма I градусы $2\theta \pm 0,2$
7,2

Форма I градусы $2\theta \pm 0,2$
9,9
11,2
15,5
16,0
18,5
19,4
20,1
20,6
22,2
22,6
24,0
24,6
25,5
26,4

Таблица 11

Форма J градусы $2\theta \pm 0,2$
7,4
11,7
16,1
18,4
18,8
19,3
19,5
20,3
20,7
22,3
22,6

Форма J градусы $2\theta \pm 0,2$
22,7
23,3
24,1
24,4
26,2

Форма J градусы $2\theta \pm 0,2$
26,6
27,7
28,2
28,8

Дифференциальная сканирующая калориметрия

Кристаллические Формы А, В, С, D, F и J анализировали с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) в соответствии с условиями, описанными в Общих способах. Иллюстративные термограммы DSC для Форм А, В, С, D, F и J показаны на Фигурах 3, 5C, 6C, 7C, 9C и 13C, соответственно. Например, кристаллическая Форма А на Фиг. 3 показала эндотермический пик при около 261°C . В другом примере кристаллическая Форма J на Фиг. 13C показала начало эндотермического пика при около 266°C .

Термогравиметрический анализ

Кристаллические Формы А и J анализировали с помощью термогравиметрического анализа (TGA) в соответствии с условиями, описанными в Общих способах. Иллюстративные термограммы TGA для Форм А и J показаны на Фигурах 4 и 13D, соответственно. Например, для Формы J на Фиг. 13D не наблюдалось существенной потери массы ниже около 250°C с началом разложения, происходящего при около 281°C .

Динамическая сорбция паров

Кристаллические Формы А и J анализировали с помощью динамической сорбции паров (DVS) в соответствии с условиями, описанными в Общих способах. Изотермы DVS для Форм А и J представлены на Фигурах 1C, 1D и 13E. Для каждой из Форм А и J анализ DVS показал, что кристаллическая Форма не является гигроскопичной. Каждая из Форм А и J не изменилась после воздействия условий DVS, при этом каждая Форма показала по существу одинаковый результат анализа PXRD и IR после DVS.

Пример 5: Характеристика кристаллической Формы А Соединения (I) с помощью

спектроскопии твердотельного ядерного магнитного резонанса (ssNMR).

Твердотельный спектр ^{13}C CPMAS, показанный на Фиг. 2 для Формы А, получали в соответствии с методиками, описанными в Общих способах. Значения химического сдвига ^{13}C CPMAS для Формы А приведены ниже в Таблице 12:

Таблица 12

No.	ppm
1	181,4
2	160,2
3	158,7
4	121,0
5	114,3
6	58,2
7	26,8
8	25,7

Пример 6: Характеристика кристаллических Форм Соединения (I) с помощью инфракрасной (IR) спектроскопии

ИК-спектры получали в соответствии с методиками, описанными в Общих способах.

Кристаллическая Форма А демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 1В. Основные ИК-резонансы для Формы А представлены ниже:

Основные полосы ИК-спектра (cm^{-1})		
1677vs	1391m	1029s
1647s	1325m	1000m
1607m	1298m	983m
1593m	1286m	941m
1586m	1234m	850m
1532m	1223m	832s
1481m	1178m	803m
1445m	1120m	749m
1429m	1063m	692m

(vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность)

Кристаллическая Форма В демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 5В. Основные ИК-резонансы для Формы В представлены ниже:

Основные полосы ИК-спектра (см ⁻¹)		
1682vs	1287m	994m
1649m	1235m	983m
1607m	1223m	942m
1592m	1176m	867m
1532m	1136m	850m
1481m	1127m	829s
1444m	1112m	804m
1428m	1054m	749m
1389m	1027s	690m

(vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность)

Кристаллическая Форма С демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 6В. Основные ИК-резонансы для Формы С представлены ниже:

Основные полосы ИК-спектра (см ⁻¹)		
1683vs	1363m	867m
1536m	1193m	842m
1489m	1119m	832s
1457m	1098m	813m
1446m	1065m	802m
1388m	1045m	738m
1373m	1032m	

(vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность)

Кристаллическая Форма D демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 7В. Основные ИК-резонансы для Формы D представлены ниже:

Основные полосы ИК-спектра (см ⁻¹)		
1678vs	1389m	990m
1645s	1303m	983m
1605m	1294m	869m
1593m	1285m	850m
1582m	1234m	832vs
1533m	1222m	804m
1516m	1177m	748m
1480m	1120m	708m
1451m	1072s	692m
1444m	1028s	
1404m	1000m	

(vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность)

Кристаллическая Форма Е демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 8В. Основные ИК-резонансы для Формы Е представлены ниже:

Основные полосы ИК-спектра (см ⁻¹)		
1678vs	1296m	994m
1610m	1218m	941m
1590m	1187m	865m
1533m	1161m	832s
1486m	1116m	803m
1461m	1097m	770m
1442m	1066s	738m
1373m	1031s	694m
1366m	1002m	651m

(vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность)

Кристаллическая Форма F демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 9В. Основные ИК-резонансы для Формы F представлены ниже:

Основные полосы ИК-спектра (см ⁻¹)		
1662vs	1087m	839m
1604m	1052m	825m
1591m	1037m	807m
1542m	1028m	697m
1487m	876m	688m
1400m	863m	
1364m	843m	

(vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность)

Кристаллическая Форма G демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 10В. Основные ИК-резонансы для Формы G представляют собой следующие (vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность): 1680vs, 1672vs, 1609m, 1607m, 1535m, 1533m, 1488m, 1461m, 1441m, 1367m, 1118m, 1096m, 1066m, 1029m, 993m, 866m, 836s, 804m, 738m, 694m.

Кристаллическая Форма H демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 11В. Основные ИК-резонансы для Формы H представляют собой следующие (vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность): 1732s, 1694vs, 1673s, 1534m,

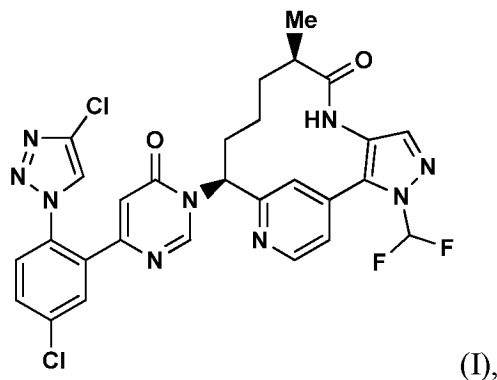
1483m, 1461m, 1448m, 1433m, 1416m, 1377m, 1297m, 1283m, 1254m, 1223m, 1184m, 1113m, 1074m, 1041m, 1029s, 1001m, 873m, 850m, 844m, 831vs, 814m, 803m, 738m.

Кристаллическая Форма J демонстрировала ИК-спектр, показанный на Фиг. 13В. Основные ИК-резонансы для Формы J представляют собой следующие (vs = наиболее интенсивная, s = интенсивная, m = средняя интенсивность): 1678vs, 1610m, 1584m, 1536m, 1525m, 1486m, 1462m, 1412m, 1392m, 1371m, 1346m, 1296m, 1286m, 1234m, 1223m, 1196m, 1165m, 1114m, 1099m, 1078m, 1065m, 1052m, 1034s, 999m, 867m, 858m, 841s, 833s, 814m, 800m, 789m, 736m, 703m, 694m.

Хотя настоящее изобретение было подробно описано со ссылкой на его конкретные варианты осуществления, специалисту в данной области техники будет очевидно, что в него могут быть внесены различные изменения и модификации, не отступая от его сущности и объема.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Кристаллическая форма Соединения (I):



выбранная из Формы А, Формы В, Формы С, Формы D, Формы Е, Формы F, Формы G, Формы H, Формы I и Формы J.

2. Кристаллическая Форма А по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $5,0\pm 0,2$, $5,3\pm 0,2$, $8,2\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,5\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,9\pm 0,2$ и $24,5\pm 0,2$;

б) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 1А;

с) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1677 ± 2 , 1647 ± 2 , 1607 ± 2 , 1593 ± 2 , 1586 ± 2 , 1532 ± 2 , 1481 ± 2 , 1445 ± 2 , 1429 ± 2 , 1391 ± 2 , 1325 ± 2 , 1298 ± 2 , 1286 ± 2 , 1234 ± 2 , 1223 ± 2 , 1178 ± 2 , 1120 ± 2 , 1063 ± 2 , 1029 ± 2 , 1000 ± 2 , 983 ± 2 , 941 ± 2 , 850 ± 2 , 832 ± 2 , 803 ± 2 , 749 ± 2 и 692 ± 2 cm^{-1} ;

д) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 1В;

е) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 261°C ;

ф) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 3;

г) термограммой термогравиметрического анализа (TGA), по существу такой, как показано на Фиг. 4; и/или

h) изотермой динамической сорбции паров (DVS), по существу такой, как показано на Фиг. 1С.

3. Кристаллическая Форма В по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

- а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $5,3\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $9,5\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,7\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $21,3\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$ и $26,1\pm 0,2$;
- б) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 5А;
- с) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1682 ± 2 , 1649 ± 2 , 1607 ± 2 , 1592 ± 2 , 1532 ± 2 , 1481 ± 2 , 1444 ± 2 , 1428 ± 2 , 1389 ± 2 , 1287 ± 2 , 1235 ± 2 , 1223 ± 2 , 1176 ± 2 , 1136 ± 2 , 1127 ± 2 , 1112 ± 2 , 1054 ± 2 , 1027 ± 2 , 994 ± 2 , 983 ± 2 , 942 ± 2 , 867 ± 2 , 850 ± 2 , 829 ± 2 , 804 ± 2 , 749 ± 2 и 690 ± 2 cm^{-1} ;
- д) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 5В;
- е) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 235°C ; и/или
- ф) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 5С.

4. Кристаллическая Форма С по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

- а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $8,9\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,8\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $21,9\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$ и $26,6\pm 0,2$;
- б) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 6А;
- с) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1683 ± 2 , 1536 ± 2 , 1489 ± 2 , 1457 ± 2 , 1446 ± 2 , 1388 ± 2 , 1373 ± 2 , 1363 ± 2 , 1193 ± 2 , 1119 ± 2 , 1098 ± 2 , 1065 ± 2 , 1045 ± 2 , 1032 ± 2 , 867 ± 2 , 842 ± 2 , 832 ± 2 , 813 ± 2 , 802 ± 2 и 738 ± 2 cm^{-1} ;
- д) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 6В;
- е) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 277°C ; и/или
- ф) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу

такой, как показано на Фиг. 6С.

5. Кристаллическая Форма D по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $4,9\pm 0,2$, $5,5\pm 0,2$, $6,0\pm 0,2$, $10,3\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $25,0\pm 0,2$, $25,7\pm 0,2$, $26,6\pm 0,2$, $28,0\pm 0,2$ и $29,0\pm 0,2$;

б) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 7А;

с) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1678 ± 2 , 1645 ± 2 , 1605 ± 2 , 1593 ± 2 , 1582 ± 2 , 1533 ± 2 , 1516 ± 2 , 1480 ± 2 , 1451 ± 2 , 1444 ± 2 , 1404 ± 2 , 1389 ± 2 , 1303 ± 2 , 1294 ± 2 , 1285 ± 2 , 1234 ± 2 , 1222 ± 2 , 1177 ± 2 , 1120 ± 2 , 1072 ± 2 , 1028 ± 2 , 1000 ± 2 , 990 ± 2 , 983 ± 2 , 869 ± 2 , 850 ± 2 , 832 ± 2 , 804 ± 2 , 748 ± 2 , 708 ± 2 и 692 ± 2 cm^{-1} ;

д) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 7В;

е) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 250°C ; и/или

ф) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 7С.

6. Кристаллическая Форма Е по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $4,0\pm 0,2$, $6,7\pm 0,2$, $7,0\pm 0,2$, $7,4\pm 0,2$, $9,4\pm 0,2$, $11,0\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $14,9\pm 0,2$, $15,2\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$ и $23,7\pm 0,2$;

б) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 8А;

с) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1678 ± 2 , 1610 ± 2 , 1590 ± 2 , 1533 ± 2 , 1486 ± 2 , 1461 ± 2 , 1442 ± 2 , 1373 ± 2 , 1366 ± 2 , 1296 ± 2 , 1218 ± 2 , 1187 ± 2 , 1161 ± 2 , 1116 ± 2 , 1097 ± 2 , 1066 ± 2 , 1031 ± 2 , 1002 ± 2 , 994 ± 2 , 941 ± 2 , 865 ± 2 , 832 ± 2 , 803 ± 2 , 770 ± 2 , 738 ± 2 , 694 ± 2 и 651 ± 2 cm^{-1} ; и/или

д) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 8В.

7. Кристаллическая Форма F по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $4,8\pm 0,2$, $6,1\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $12,2\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,0\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$, $22,3\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$ и $28,8\pm 0,2$;

б) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 9А;

с) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1662 ± 2 , 1604 ± 2 , 1591 ± 2 , 1542 ± 2 , 1487 ± 2 , 1400 ± 2 , 1364 ± 2 , 1087 ± 2 , 1052 ± 2 , 1037 ± 2 , 1028 ± 2 , 876 ± 2 , 863 ± 2 , 843 ± 2 , 839 ± 2 , 825 ± 2 , 807 ± 2 , 697 ± 2 и 688 ± 2 cm^{-1} ;

д) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 9В;

е) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 242°C ; и/или

ф) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 9С.

8. Кристаллическая Форма G по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $4,4\pm 0,2$, $6,2\pm 0,2$, $10,7\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $13,2\pm 0,2$, $16,7\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, $20,9\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,1\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$ и $25,4\pm 0,2$;

б) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 10А;

с) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1680 ± 2 , 1672 ± 2 , 1609 ± 2 , 1607 ± 2 , 1535 ± 2 , 1533 ± 2 , 1488 ± 2 , 1461 ± 2 , 1441 ± 2 , 1367 ± 2 , 1118 ± 2 , 1096 ± 2 , 1066 ± 2 , 1029 ± 2 , 993 ± 2 , 866 ± 2 , 836 ± 2 , 804 ± 2 , 738 ± 2 и 694 ± 2 cm^{-1} ; и/или

д) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 10В.

9. Кристаллическая Форма H по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

а) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ ,

выбранных из: $7,1\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $10,9\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,4\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $24,3\pm 0,2$, $24,9\pm 0,2$, $26,4\pm 0,2$, $27,7\pm 0,2$ и $29,6\pm 0,2$;

b) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 11А;

c) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1732 ± 2 , 1694 ± 2 , 1673 ± 2 , 1534 ± 2 , 1483 ± 2 , 1461 ± 2 , 1448 ± 2 , 1433 ± 2 , 1416 ± 2 , 1377 ± 2 , 1297 ± 2 , 1283 ± 2 , 1254 ± 2 , 1223 ± 2 , 1184 ± 2 , 1113 ± 2 , 1074 ± 2 , 1041 ± 2 , 1029 ± 2 , 1001 ± 2 , 873 ± 2 , 850 ± 2 , 844 ± 2 , 831 ± 2 , 814 ± 2 , 803 ± 2 и 738 ± 2 см^{-1} ; и/или

d) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 12В.

10. Кристаллическая Форма I по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

a) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $7,2\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $11,2\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $20,1\pm 0,2$, $20,6\pm 0,2$, $22,2\pm 0,2$, $22,6\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,6\pm 0,2$, $25,5\pm 0,2$ и $26,4\pm 0,2$; и/или

b) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 12.

11. Кристаллическая Форма J по п. 1, характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

a) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей одно или более значений 2θ , выбранных из: $7,4\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $26,6\pm 0,2$, $27,7\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$ и $28,8\pm 0,2$;

b) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 13А;

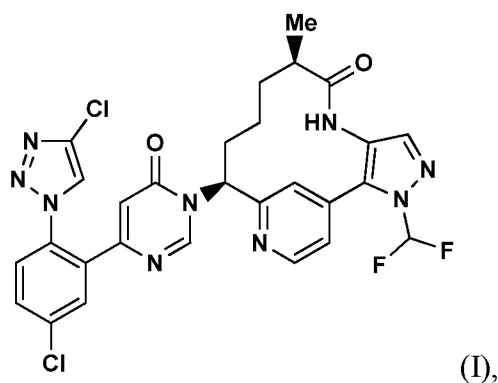
c) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1678 ± 2 , 1610 ± 2 , 1584 ± 2 , 1536 ± 2 , 1525 ± 2 , 1486 ± 2 , 1462 ± 2 , 1412 ± 2 , 1392 ± 2 , 1371 ± 2 , 1346 ± 2 , 1296 ± 2 , 1286 ± 2 , 1234 ± 2 , 1223 ± 2 , 1196 ± 2 , 1165 ± 2 , 1114 ± 2 , 1099 ± 2 , 1078 ± 2 , 1065 ± 2 , 1052 ± 2 , 1034 ± 2 , 999 ± 2 , 867 ± 2 , 858 ± 2 , 841 ± 2 , 833 ± 2 , 814 ± 2 , 800 ± 2 , 789 ± 2 , 736 ± 2 , 703 ± 2 и 694 ± 2 см^{-1} ; и/или

d) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 13В;

e) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей температуру начала перехода при около 266°C ;

- f) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 13C;
- g) термограммой термогравиметрического анализа (TGA), по существу такой, как показано на Фиг. 13D; и/или
- h) изотермой динамической сорбции паров (DVS), по существу такой, как показано на Фиг. 13E.

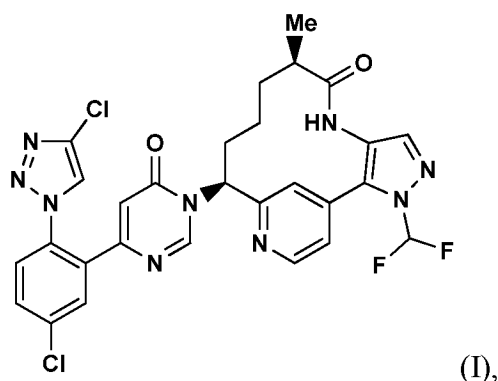
12. Кристаллическая форма Соединения (I):



характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

- a) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей два или более значений 2θ , выбранных из: $4,8 \pm 0,2$, $6,1 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $12,2 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $17,6 \pm 0,2$, $18,0 \pm 0,2$, $18,3 \pm 0,2$, $19,4 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,8 \pm 0,2$, $23,4 \pm 0,2$, $23,8 \pm 0,2$, $24,4 \pm 0,2$, $25,1 \pm 0,2$, $26,4 \pm 0,2$ и $28,8 \pm 0,2$;
- b) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 9A;
- c) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1662 ± 2 , 1604 ± 2 , 1591 ± 2 , 1542 ± 2 , 1487 ± 2 , 1400 ± 2 , 1364 ± 2 , 1087 ± 2 , 1052 ± 2 , 1037 ± 2 , 1028 ± 2 , 876 ± 2 , 863 ± 2 , 843 ± 2 , 839 ± 2 , 825 ± 2 , 807 ± 2 , 697 ± 2 и 688 ± 2 cm^{-1} ;
- d) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 9B;
- e) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей эндотермический пик при около 242°C ; и/или
- f) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 9C.

13. Кристаллическая форма Соединения (I):



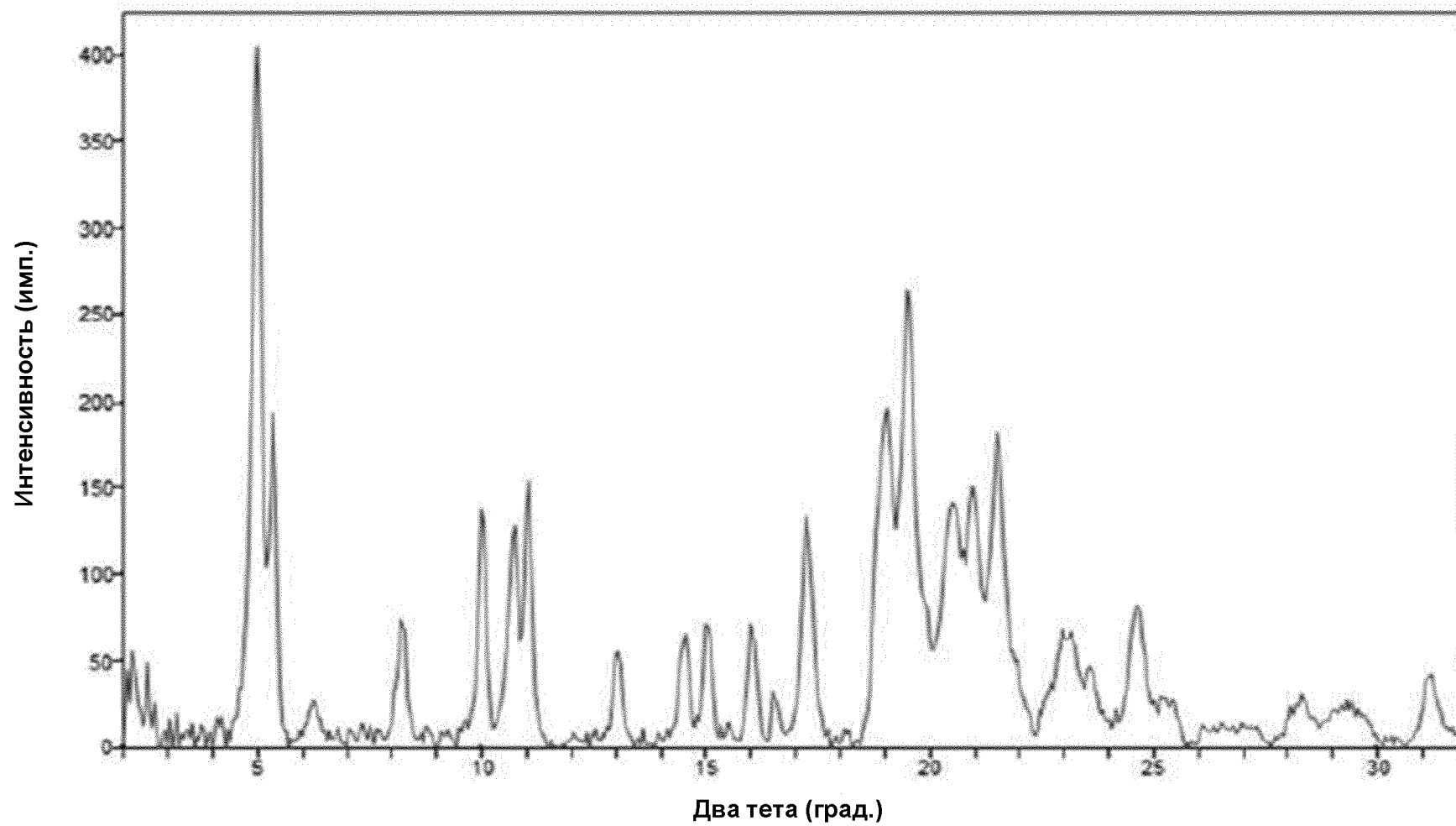
характеризующаяся, по меньшей мере, одним из следующих:

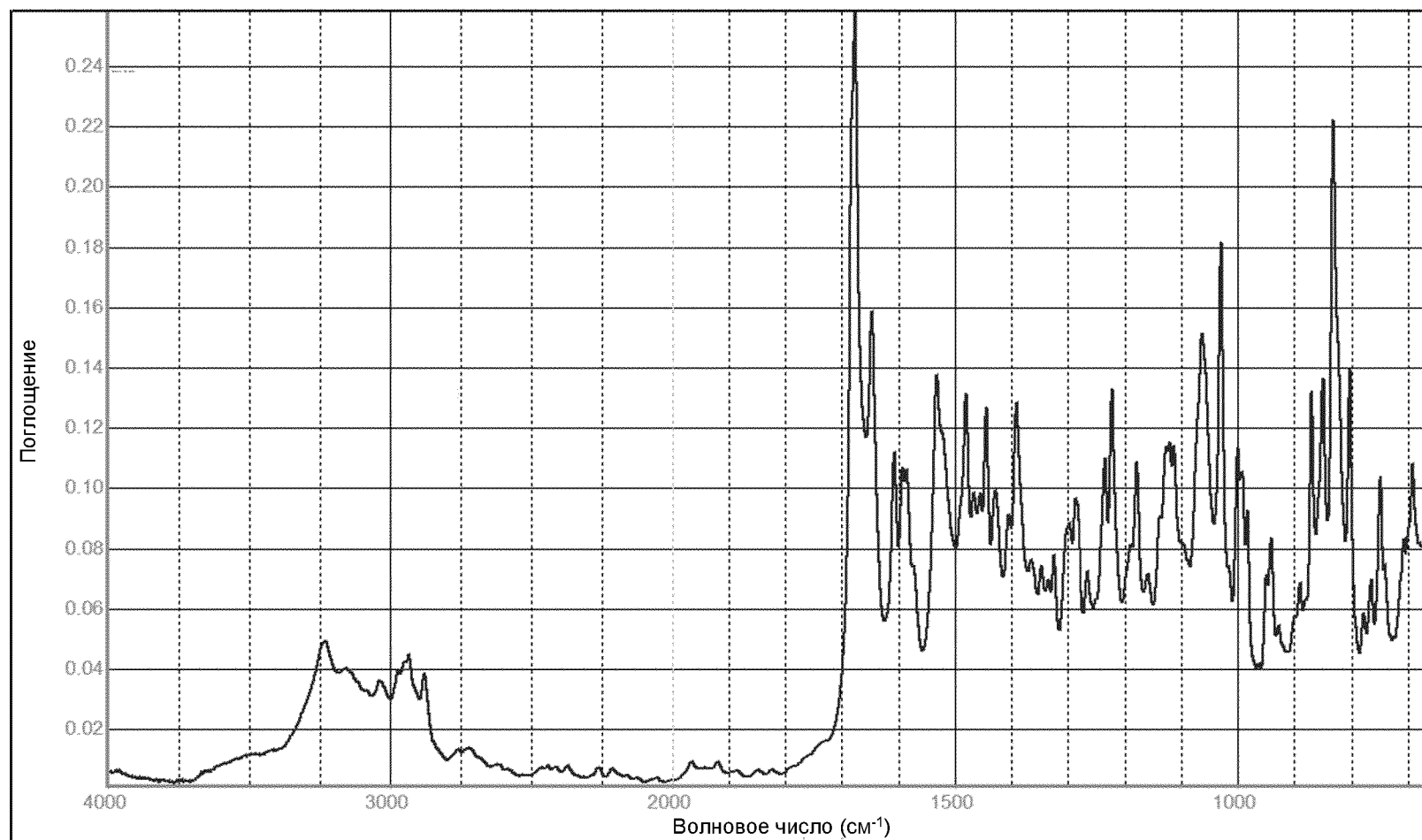
- a) рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей два или более значений 2θ , выбранных из: $7,4\pm 0,2$, $9,0\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $11,7\pm 0,2$, $12,5\pm 0,2$, $14,8\pm 0,2$, $15,1\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$, $16,1\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,8\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $26,2\pm 0,2$, $26,6\pm 0,2$, $27,7\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$ и $28,8\pm 0,2$;
- b) наблюдаемой рентгеновской порошковой дифрактограммой, по существу такой, как показано на Фиг. 13A;
- c) инфракрасным (IR) спектром, содержащим один или более пиков, выбранных из: 1678 ± 2 , 1610 ± 2 , 1584 ± 2 , 1536 ± 2 , 1525 ± 2 , 1486 ± 2 , 1462 ± 2 , 1412 ± 2 , 1392 ± 2 , 1371 ± 2 , 1346 ± 2 , 1296 ± 2 , 1286 ± 2 , 1234 ± 2 , 1223 ± 2 , 1196 ± 2 , 1165 ± 2 , 1114 ± 2 , 1099 ± 2 , 1078 ± 2 , 1065 ± 2 , 1052 ± 2 , 1034 ± 2 , 999 ± 2 , 867 ± 2 , 858 ± 2 , 841 ± 2 , 833 ± 2 , 814 ± 2 , 800 ± 2 , 789 ± 2 , 736 ± 2 , 703 ± 2 и 694 ± 2 cm^{-1} ; и/или
- d) инфракрасным (IR) спектром, по существу таким, как показано на Фиг. 13B;
- e) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), имеющей температуру начала перехода при около 266°C ;
- f) термограммой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), по существу такой, как показано на Фиг. 13C;
- g) термограммой термогравиметрического анализа (TGA), по существу такой, как показано на Фиг. 13D; и/или
- h) изотермой динамической сорбции паров (DVS), по существу такой, как показано на Фиг. 13E.

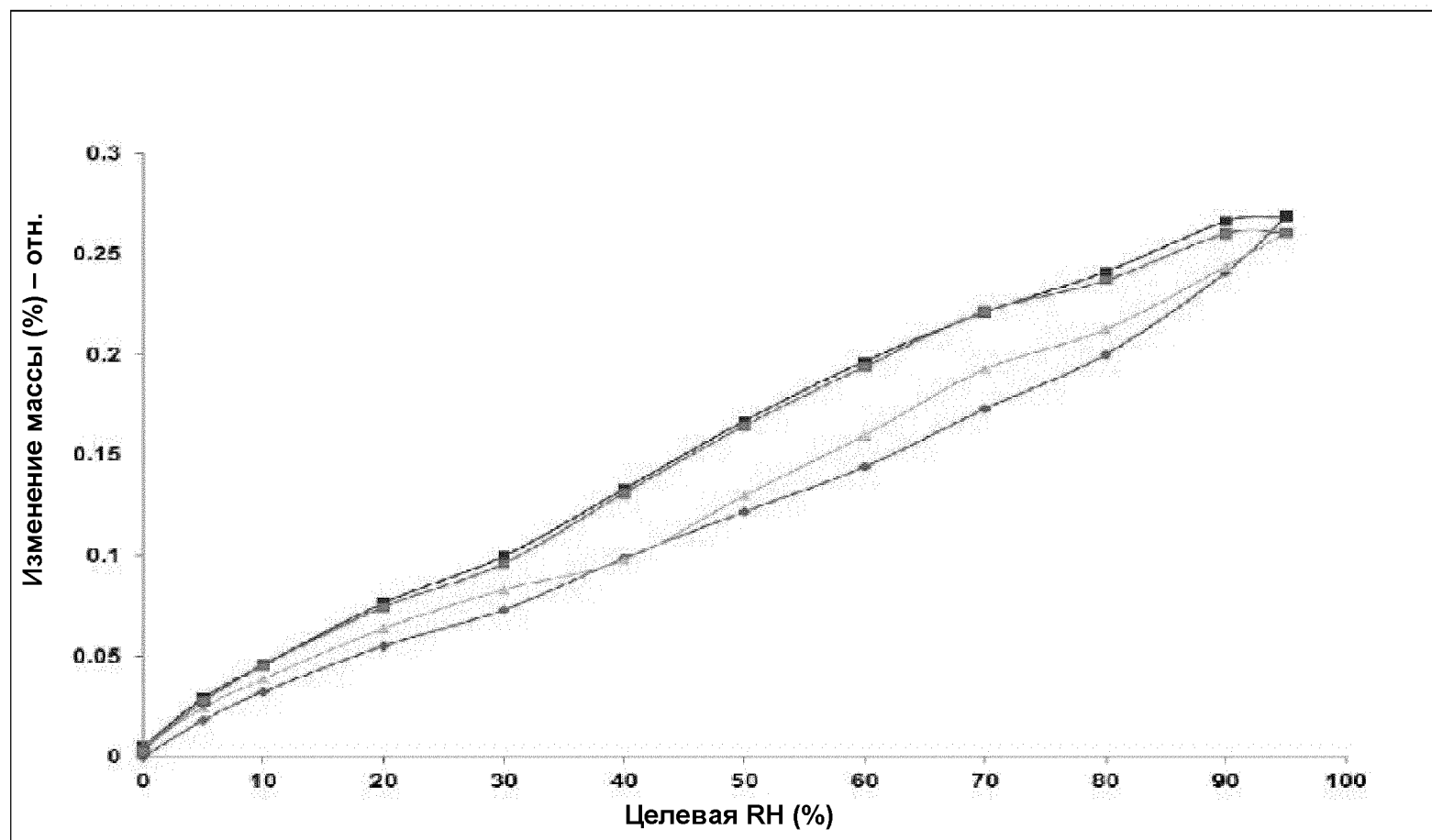
14. Фармацевтическая композиция, содержащая кристаллическую форму Соединения (I) по любому из п.п. 1-13 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

15. Способ лечения тромбоза у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий

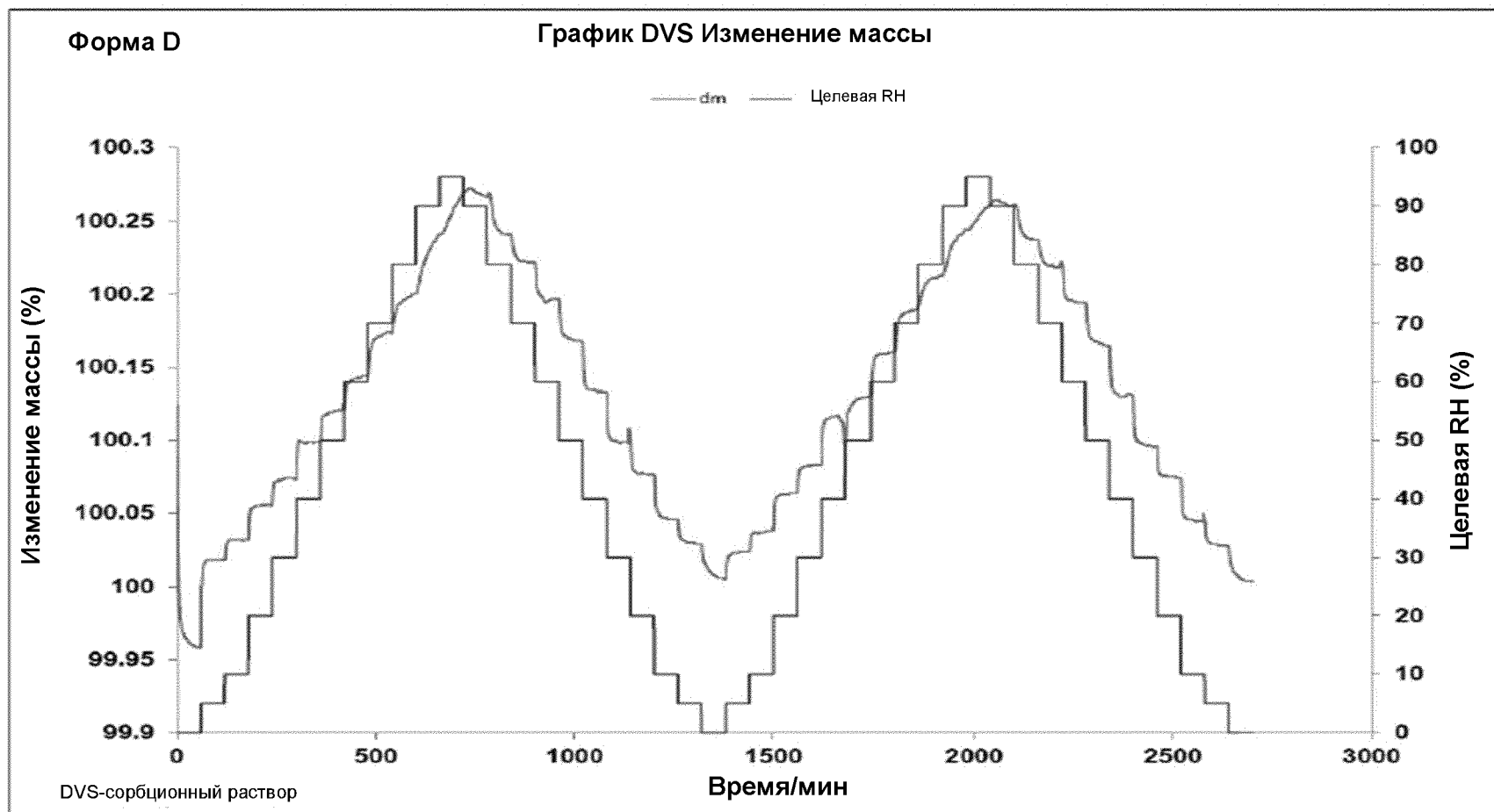
введение млекопитающему терапевтически эффективного количества кристаллической формы Соединения (I) по любому из п.п. 1-13.

**Фиг. 1А**

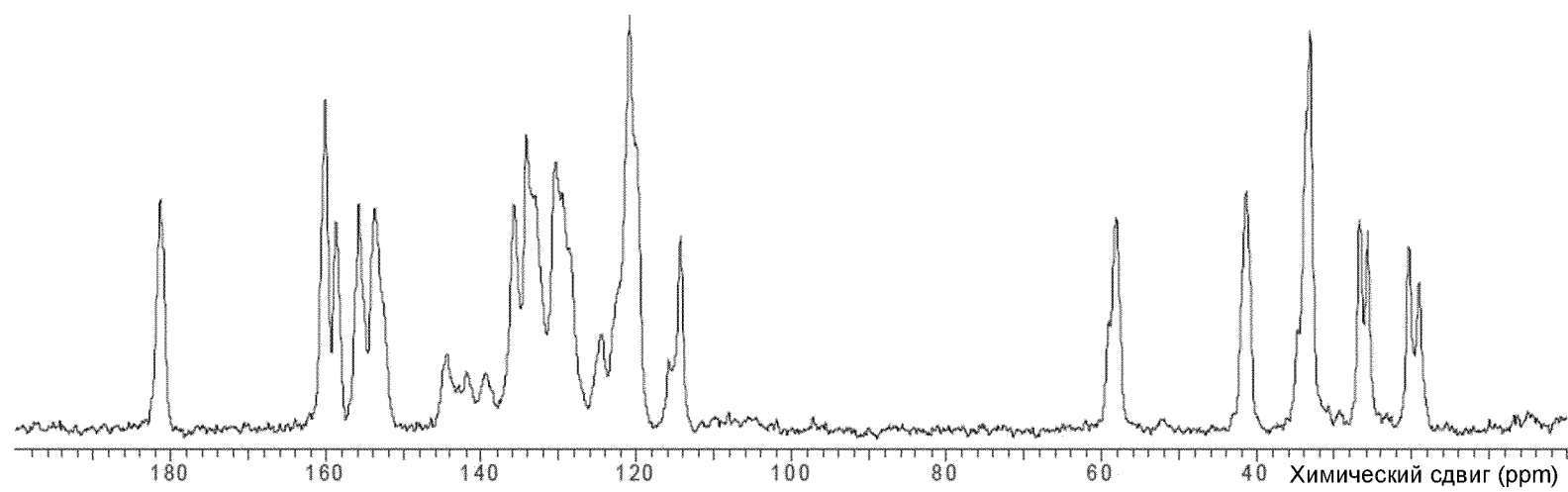
**Фиг. 1В**

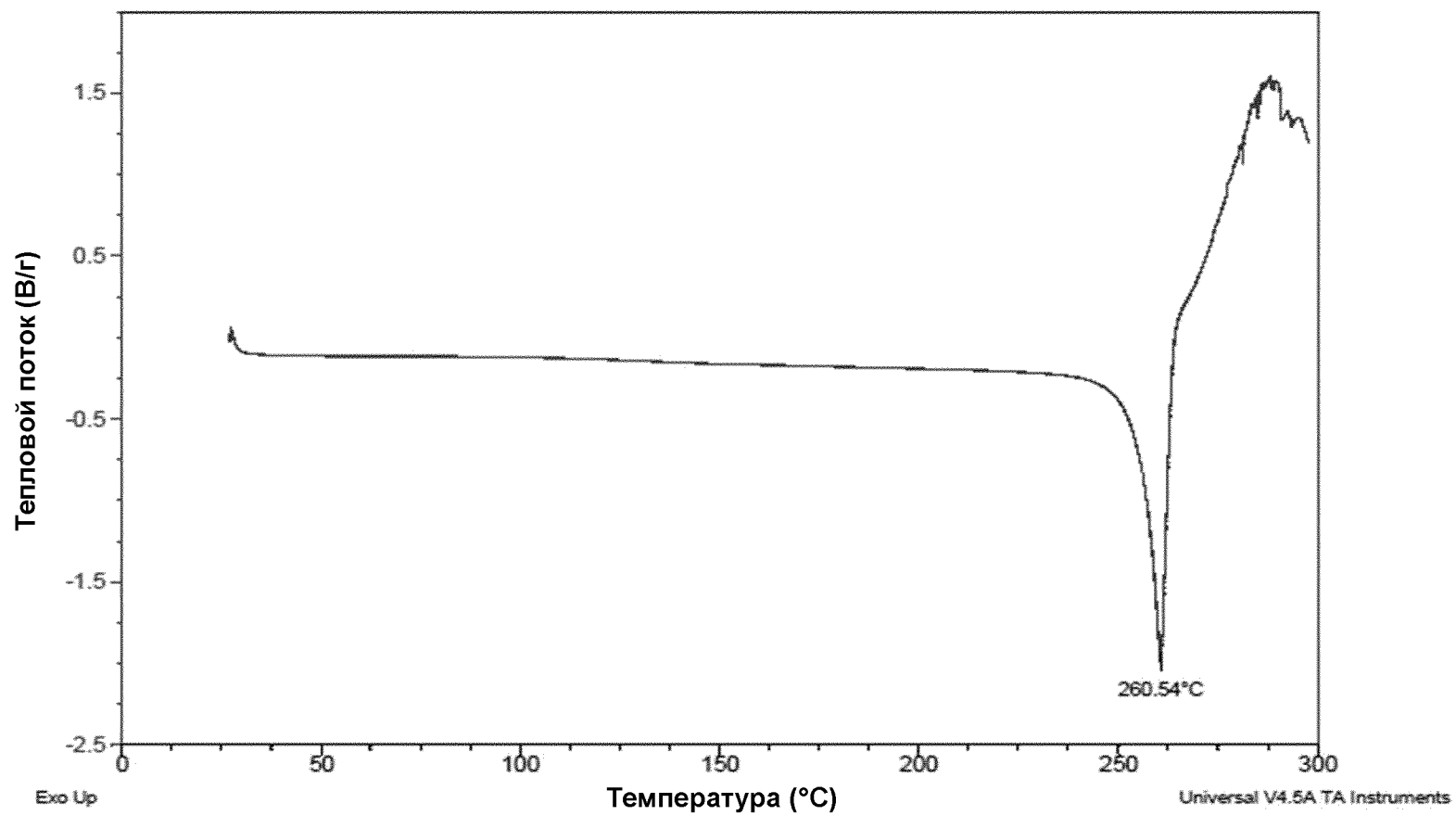


Фиг. 1С

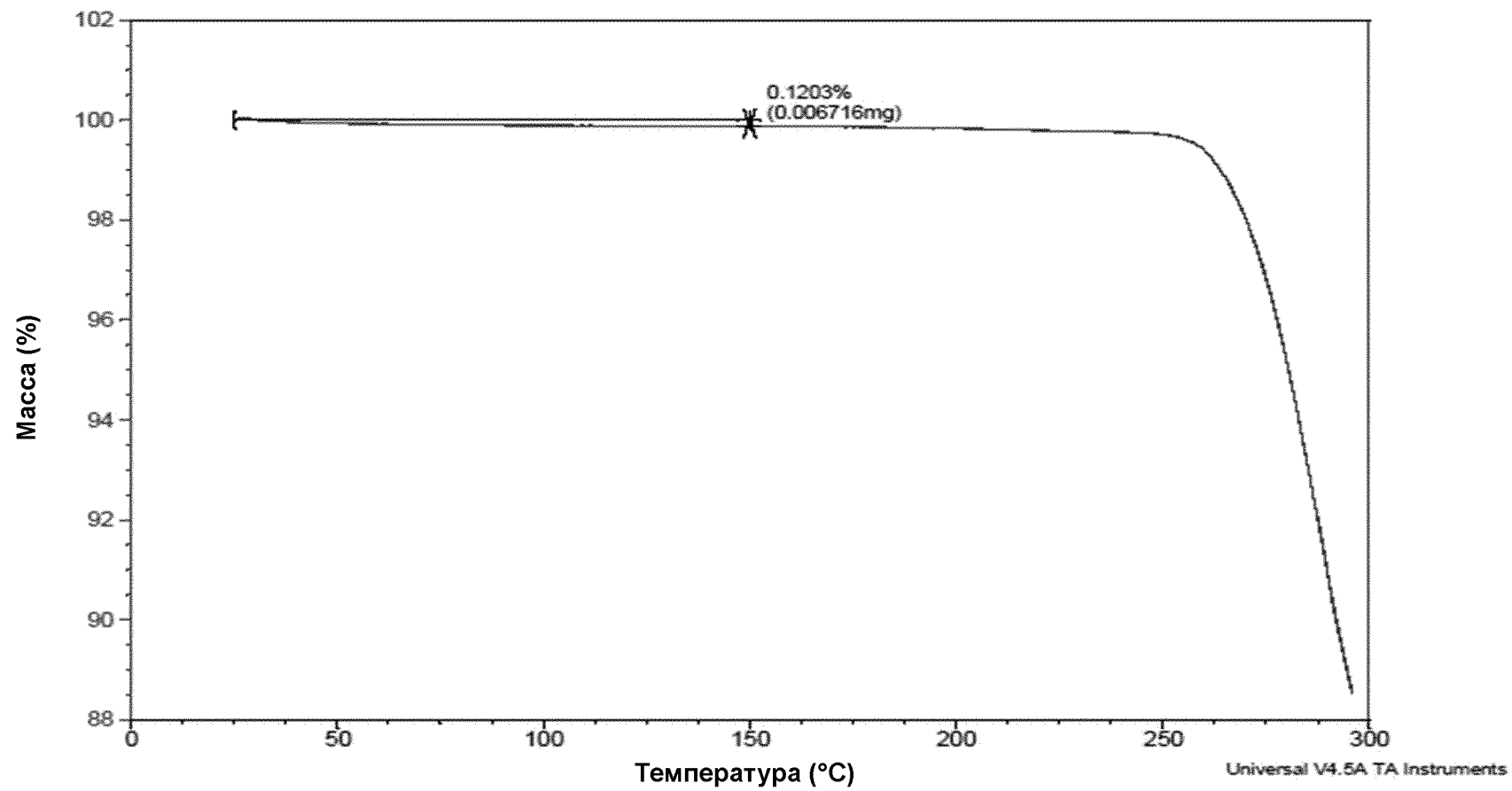


Фиг. 1D

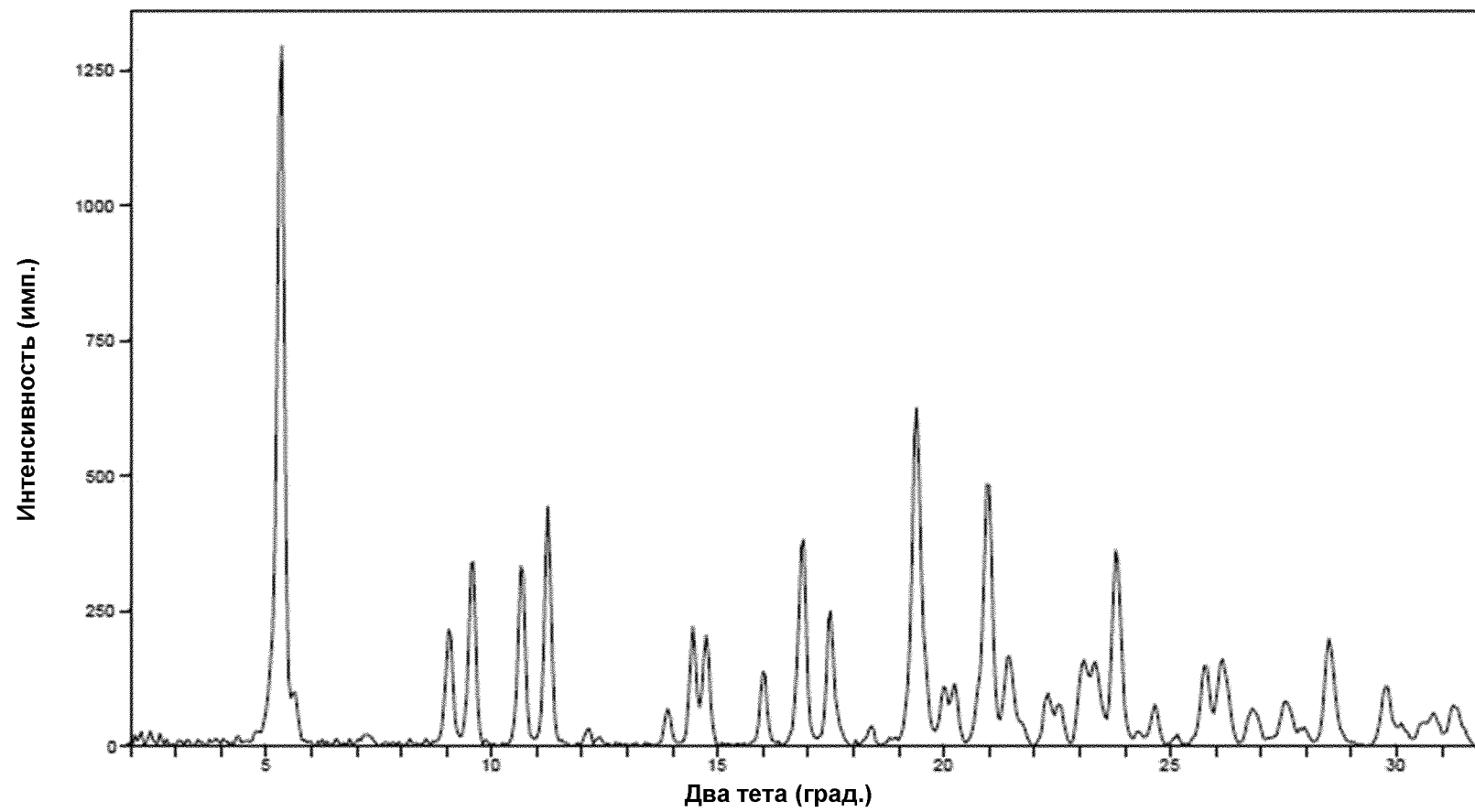
**Фиг. 2**

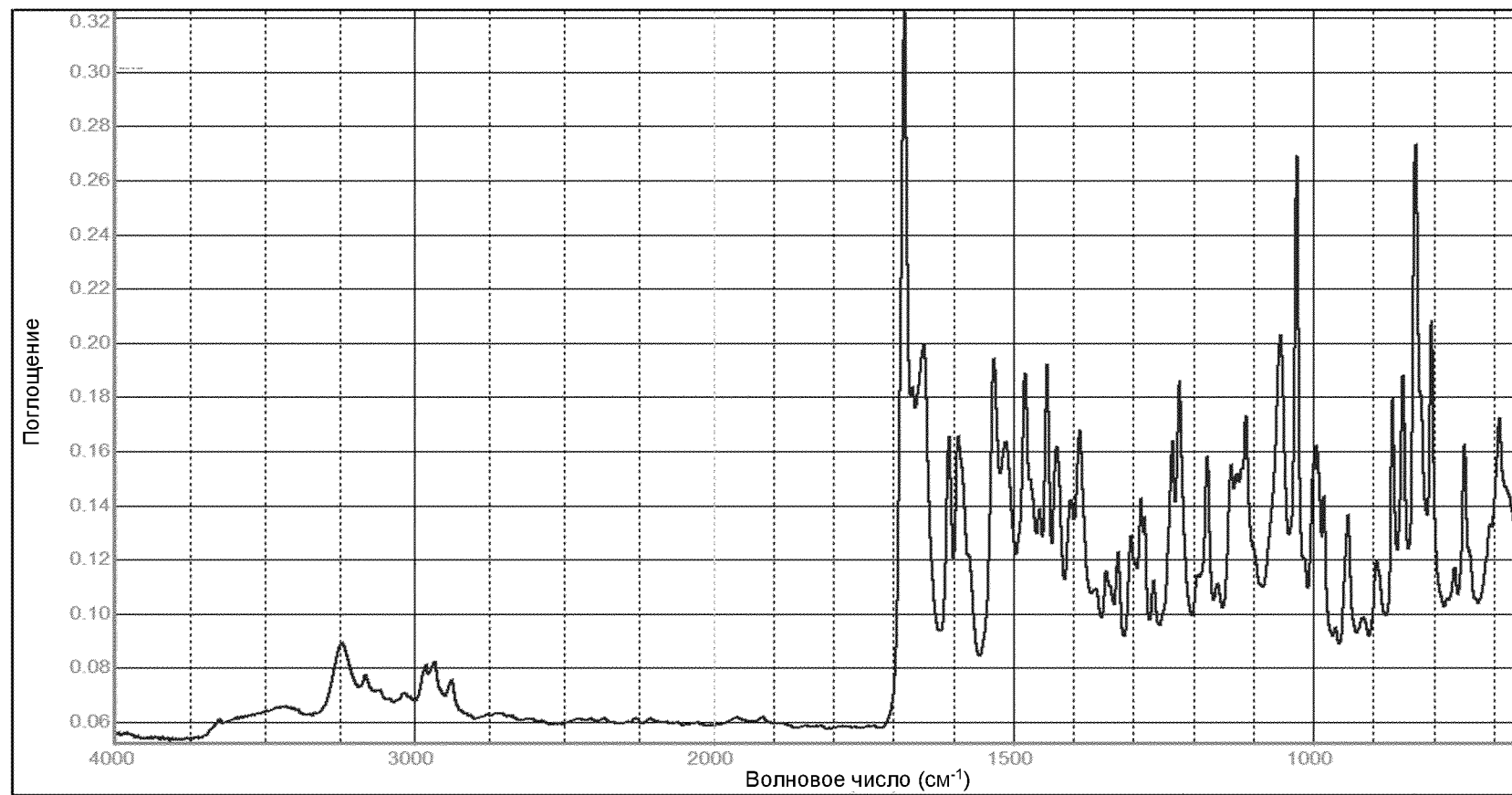


Фиг. 3

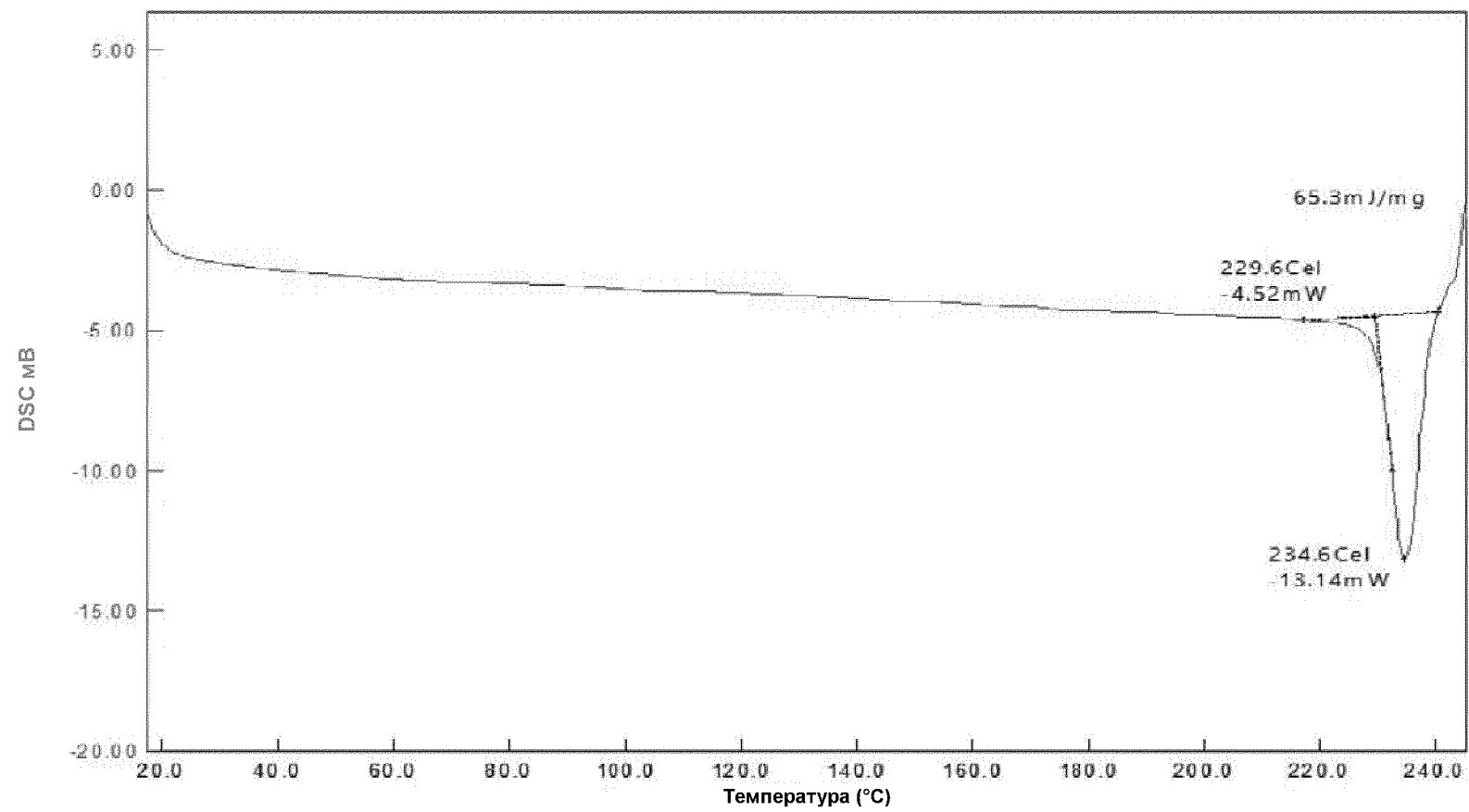


Фиг. 4

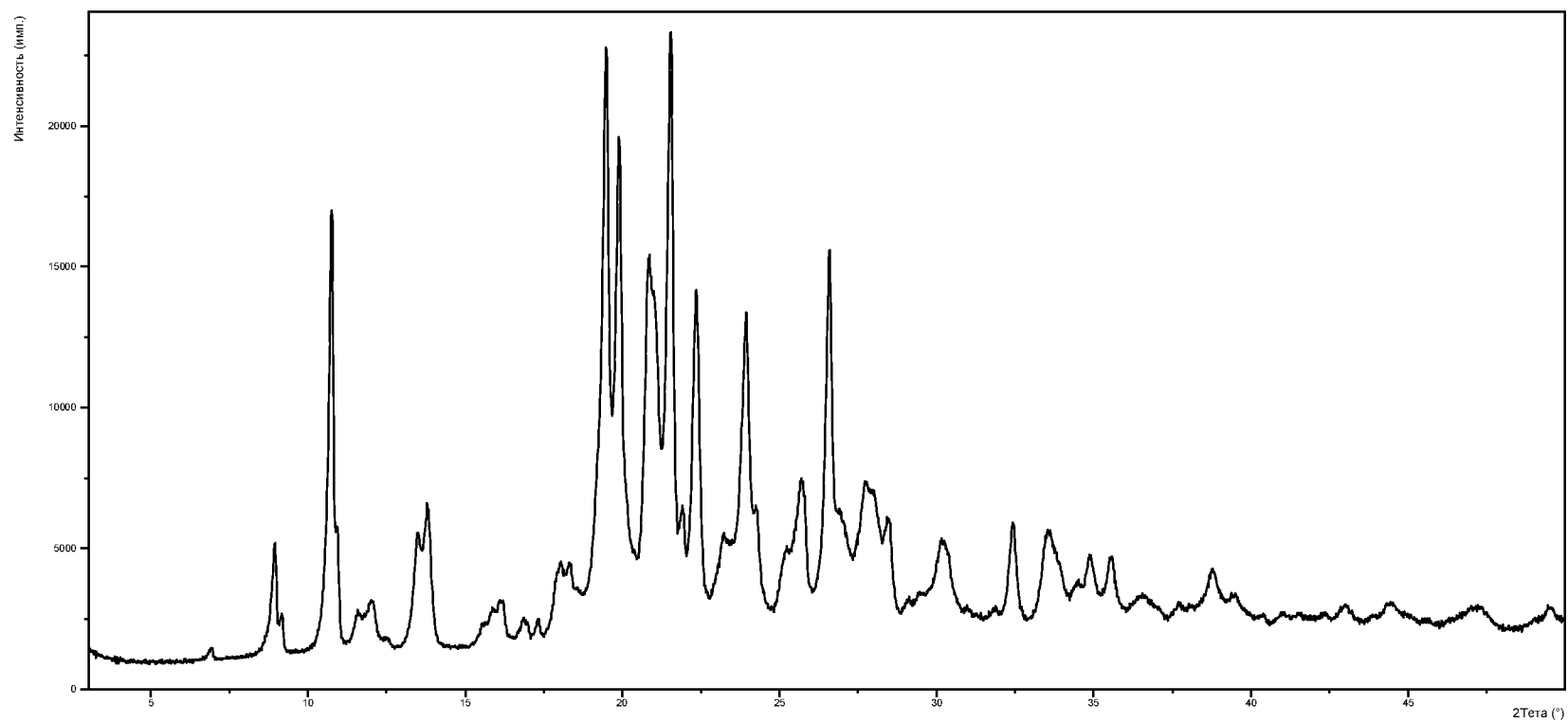
**Фиг. 5А**



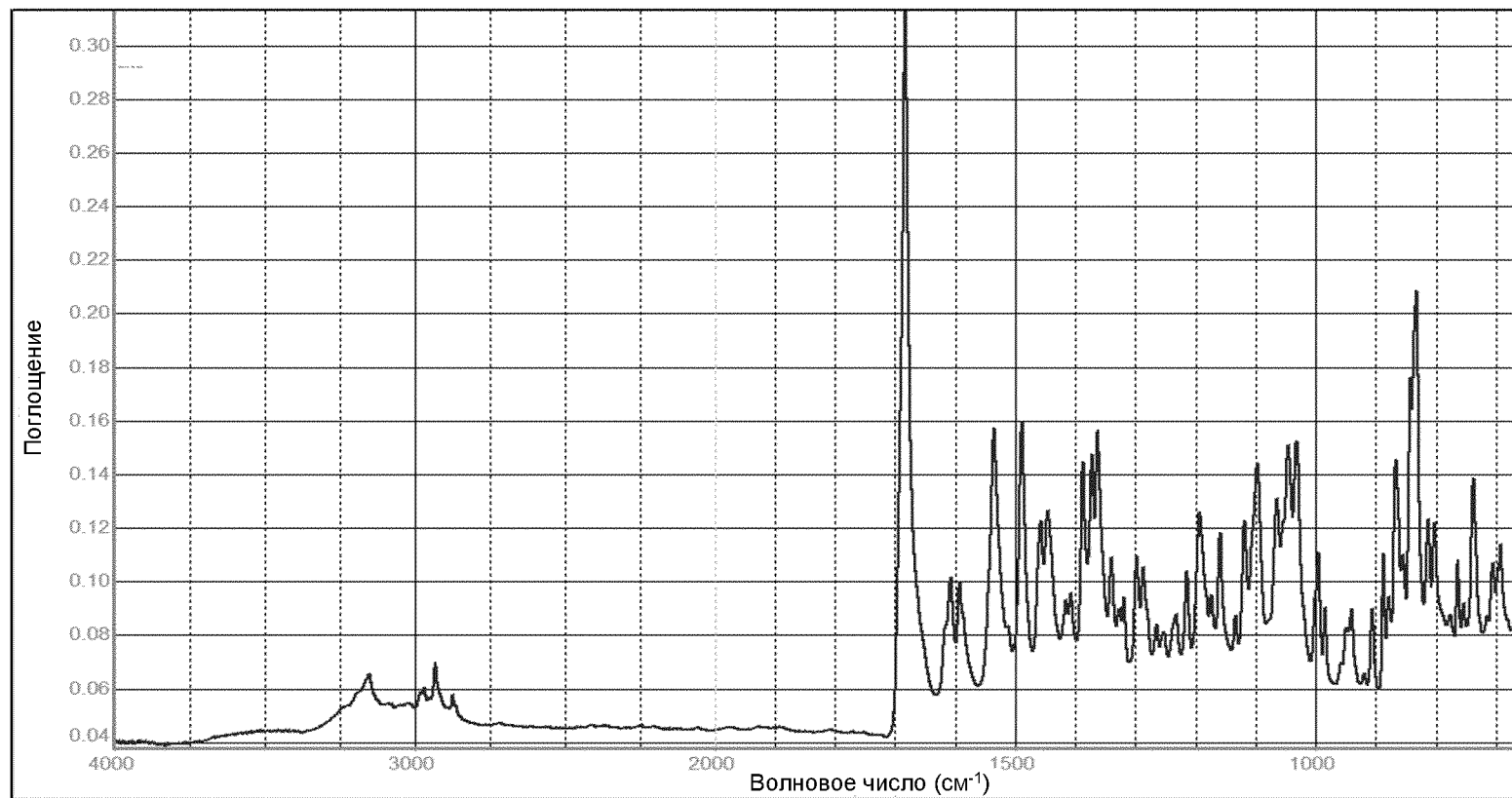
Фиг. 5В



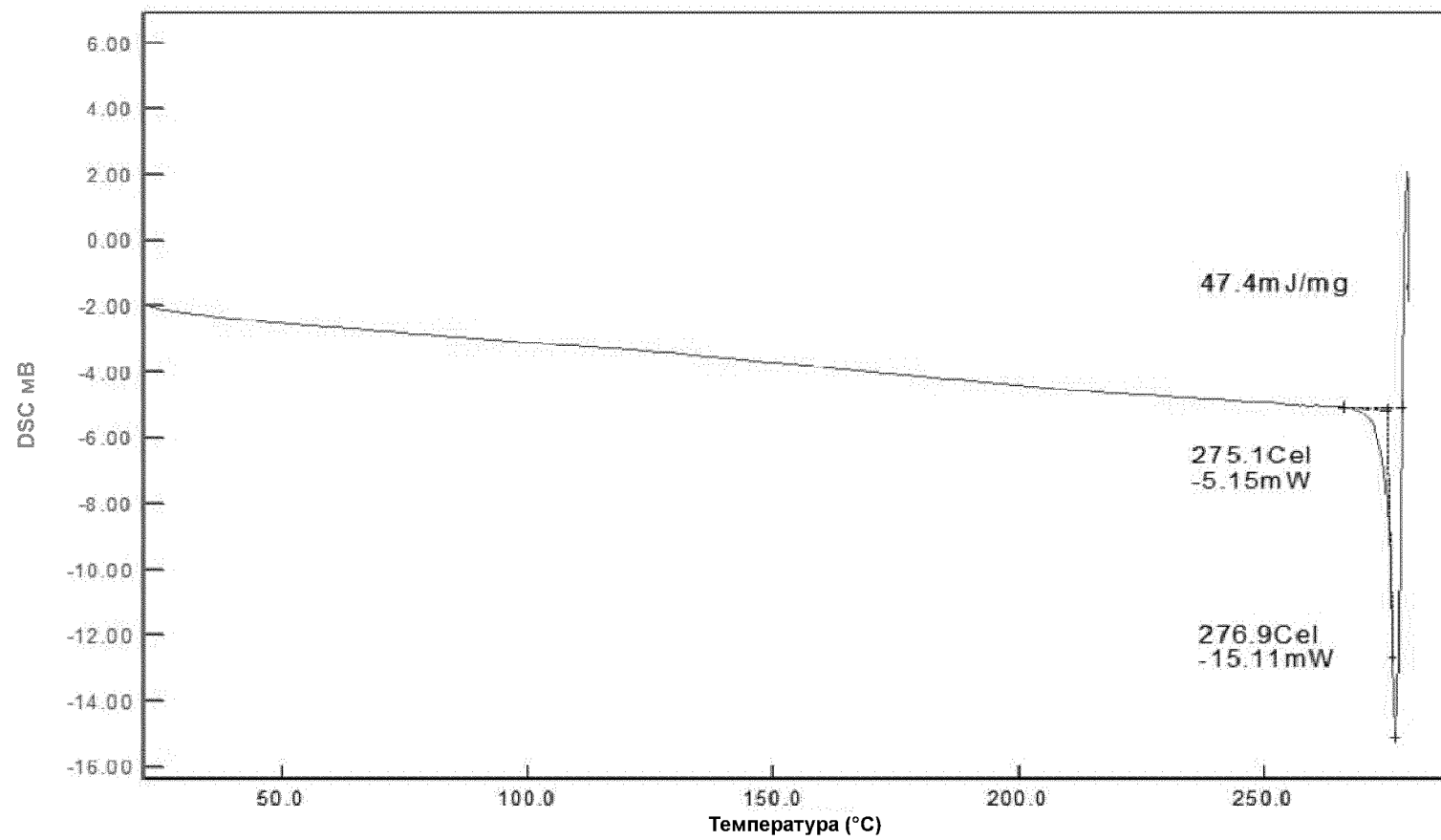
Фиг. 5С



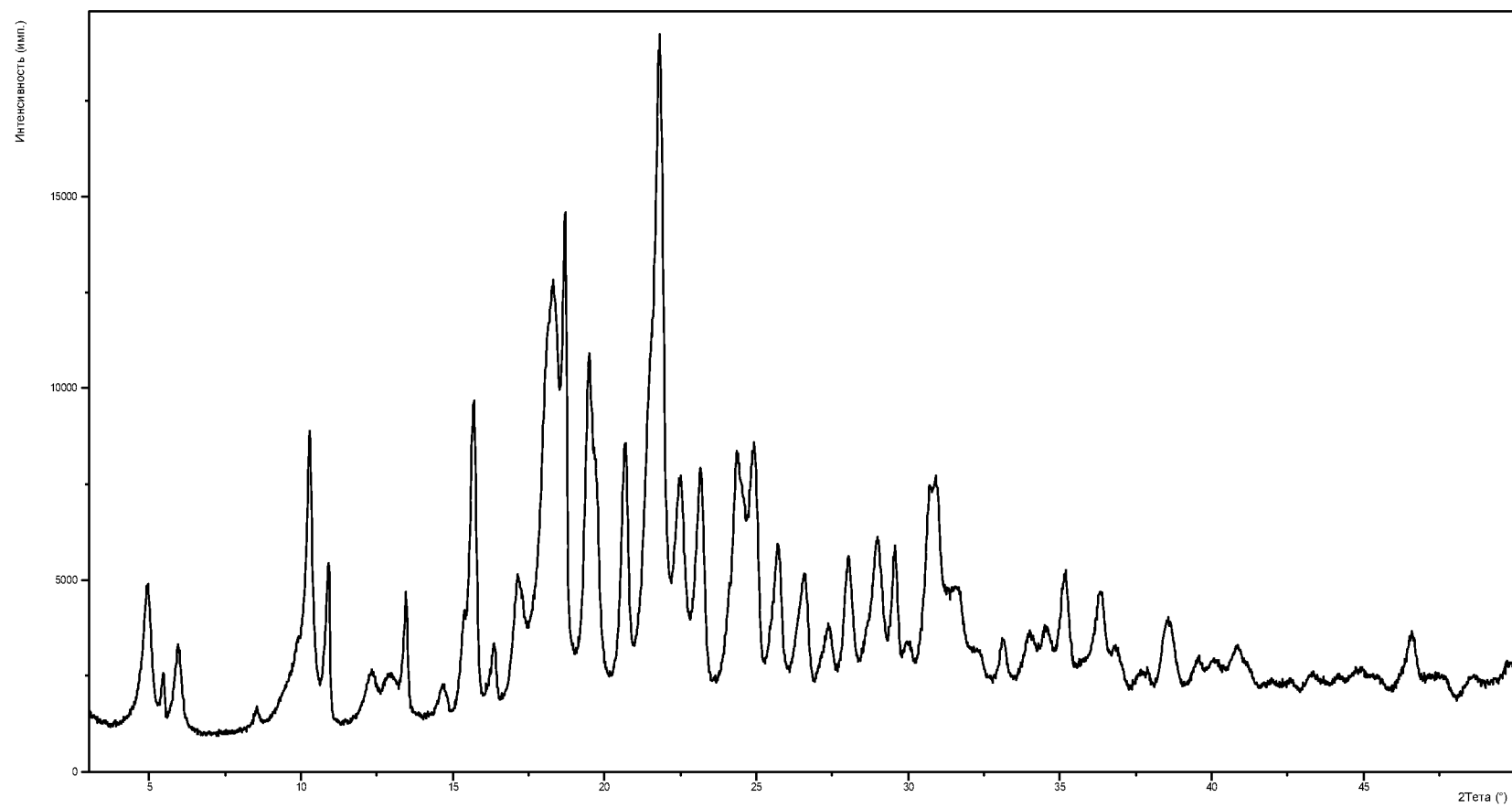
Фиг. 6А



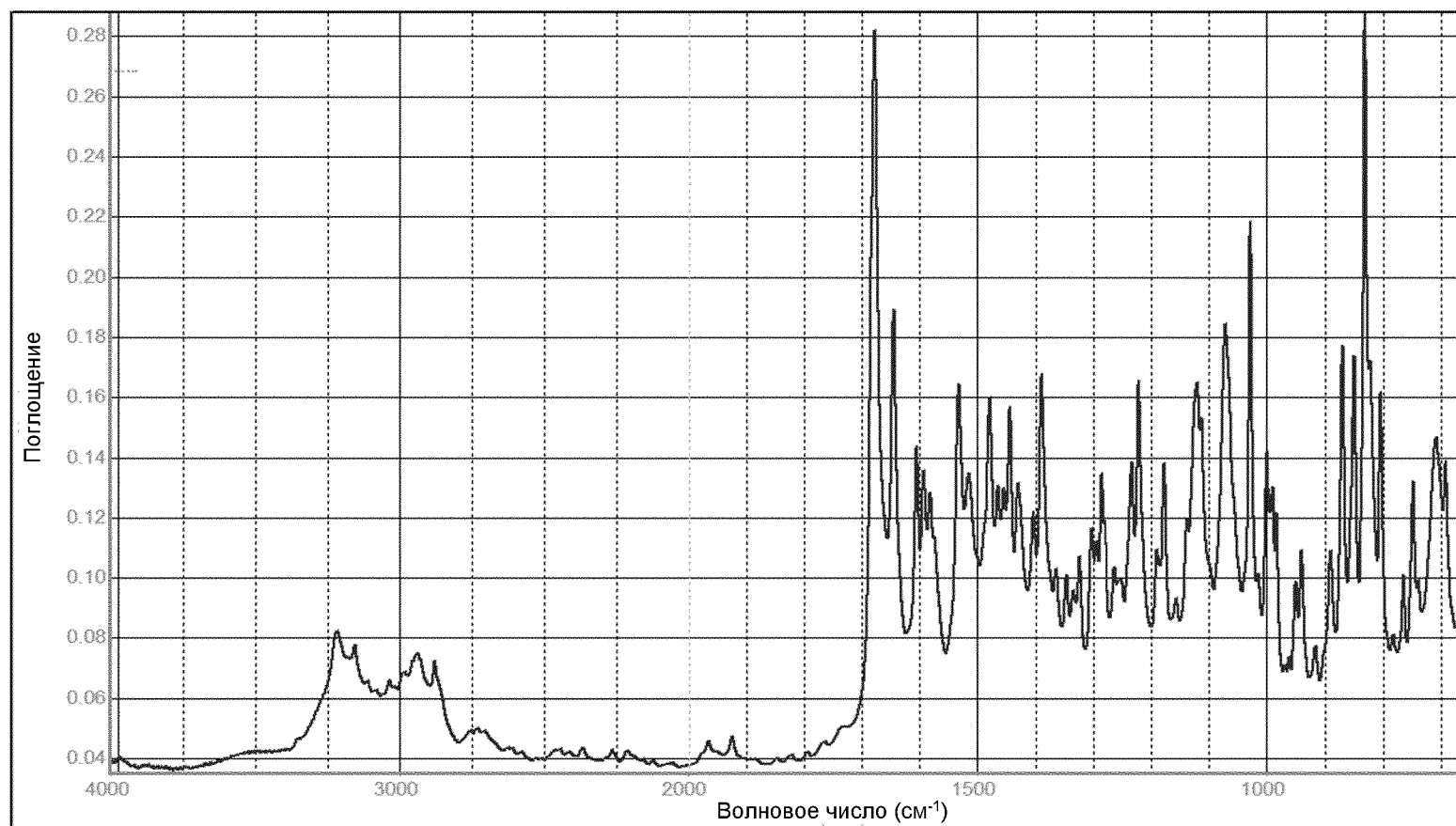
Фиг. 6В



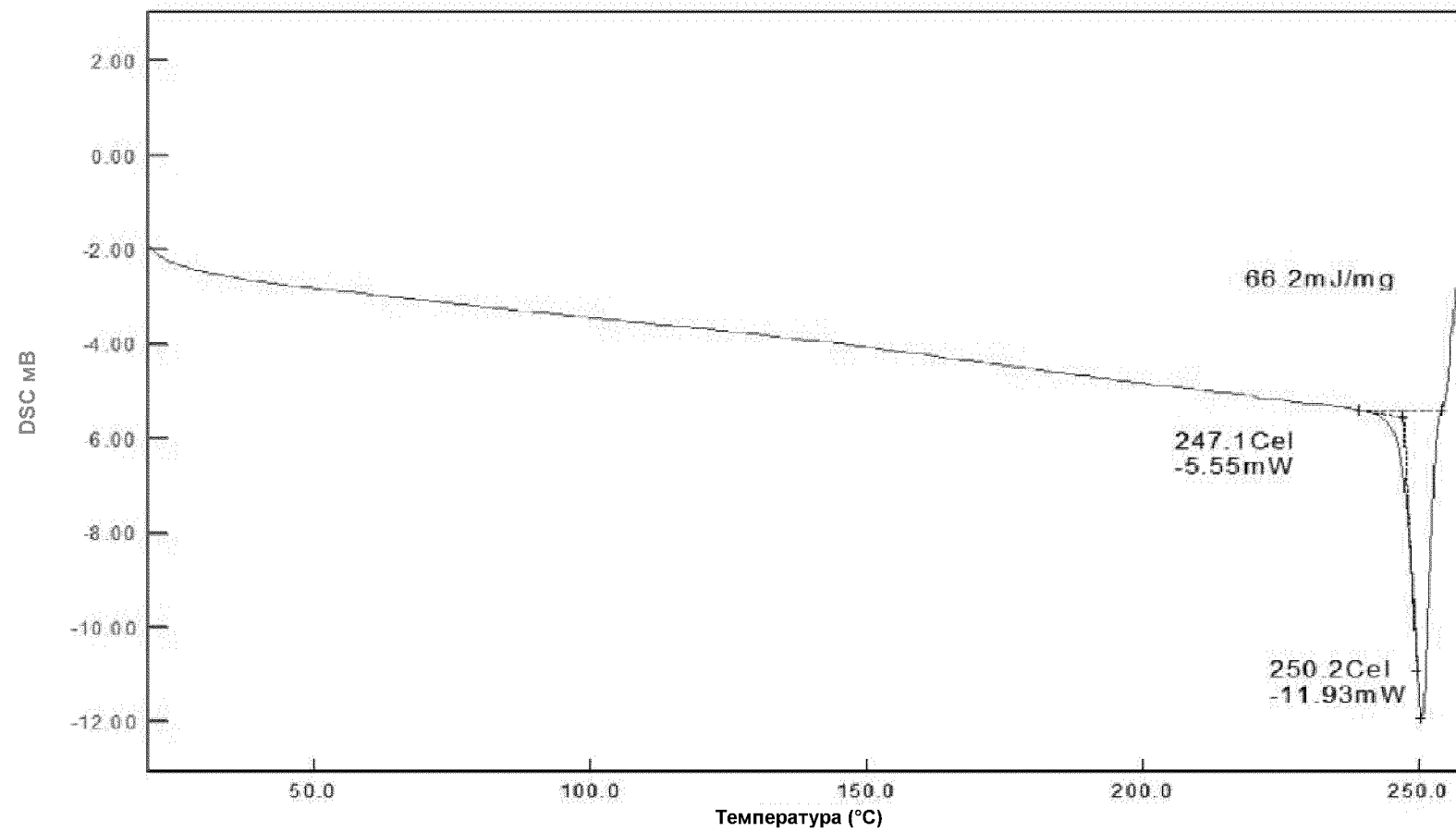
Фиг. 6С



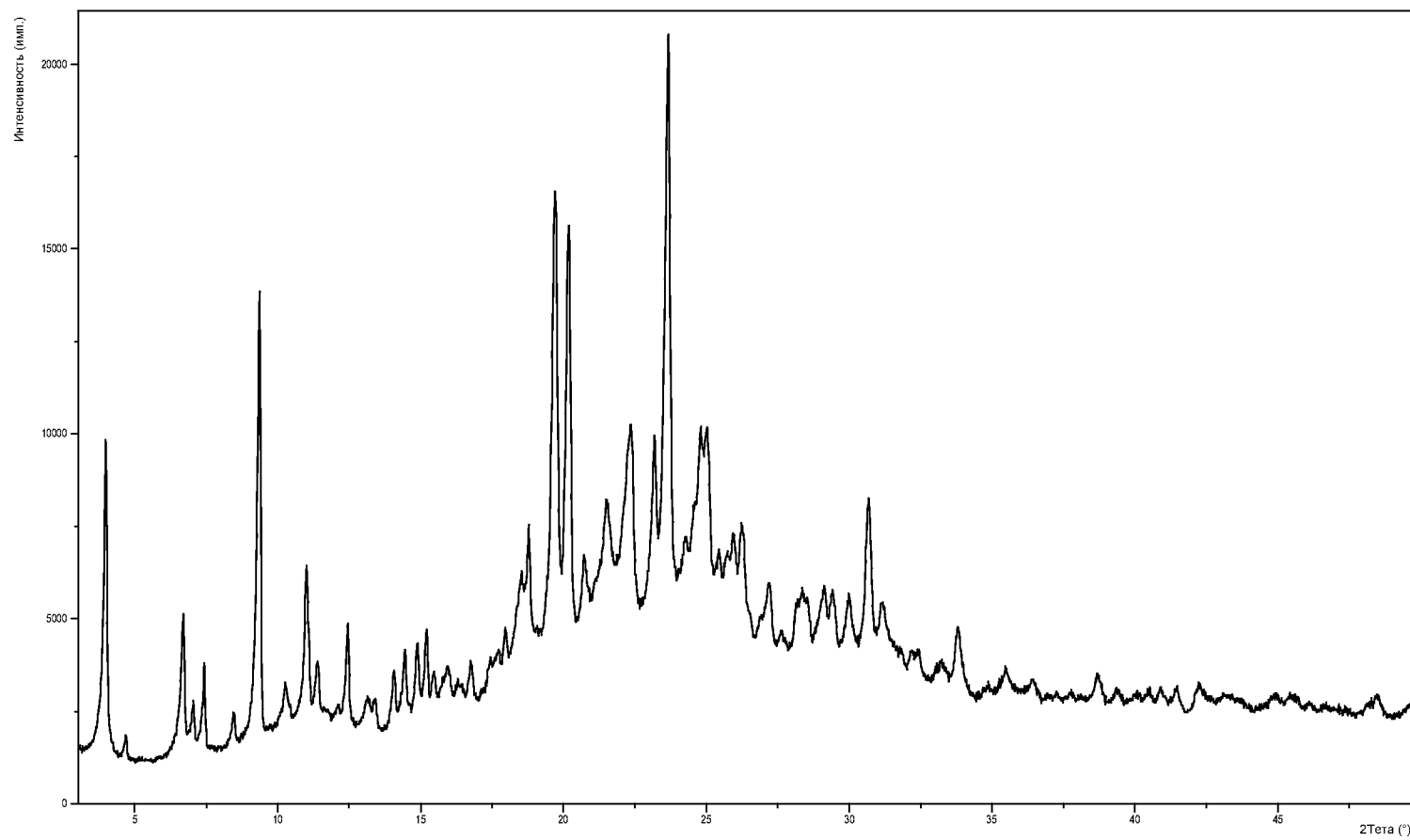
Фиг. 7А

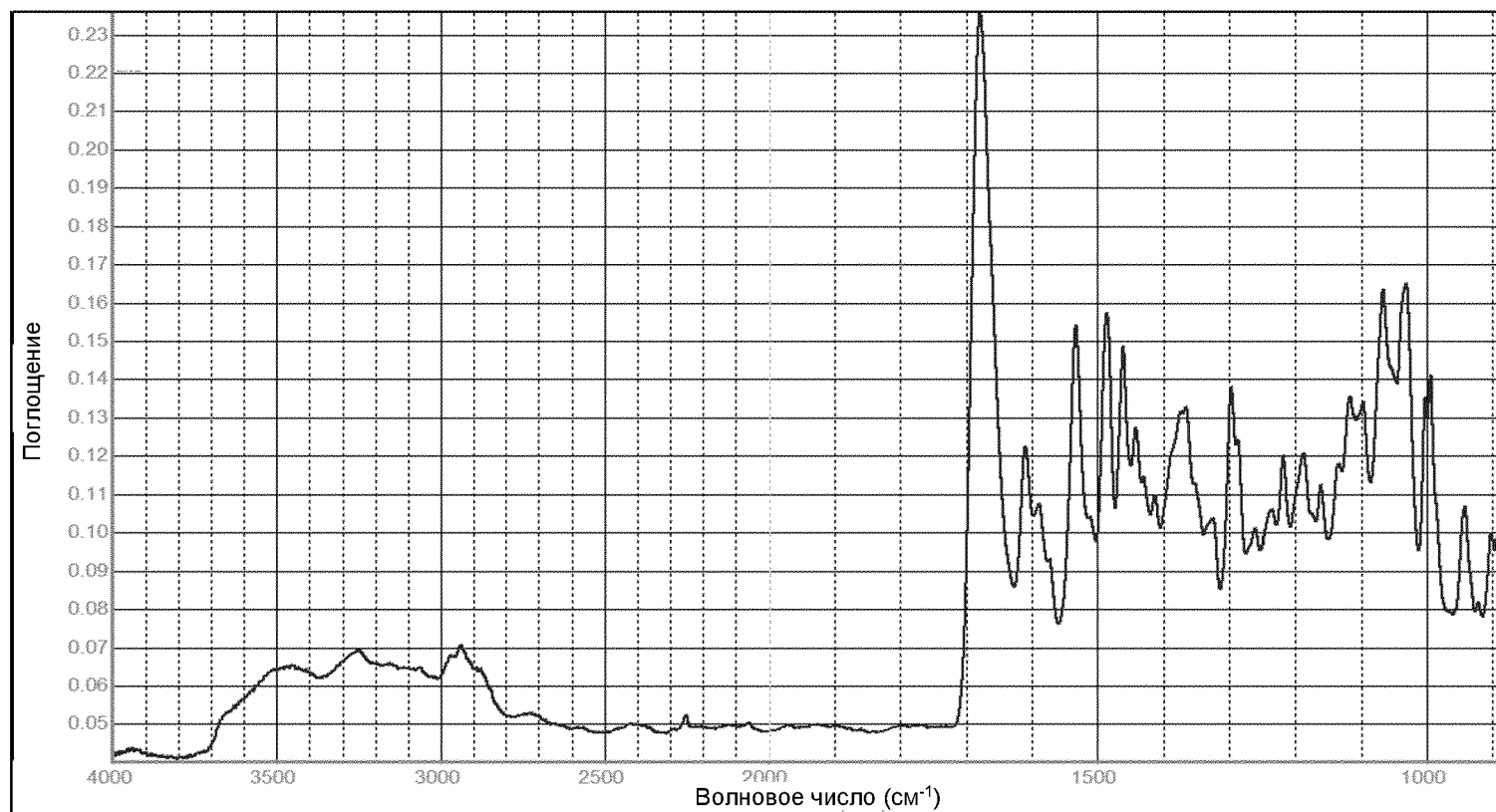


Фиг. 7В

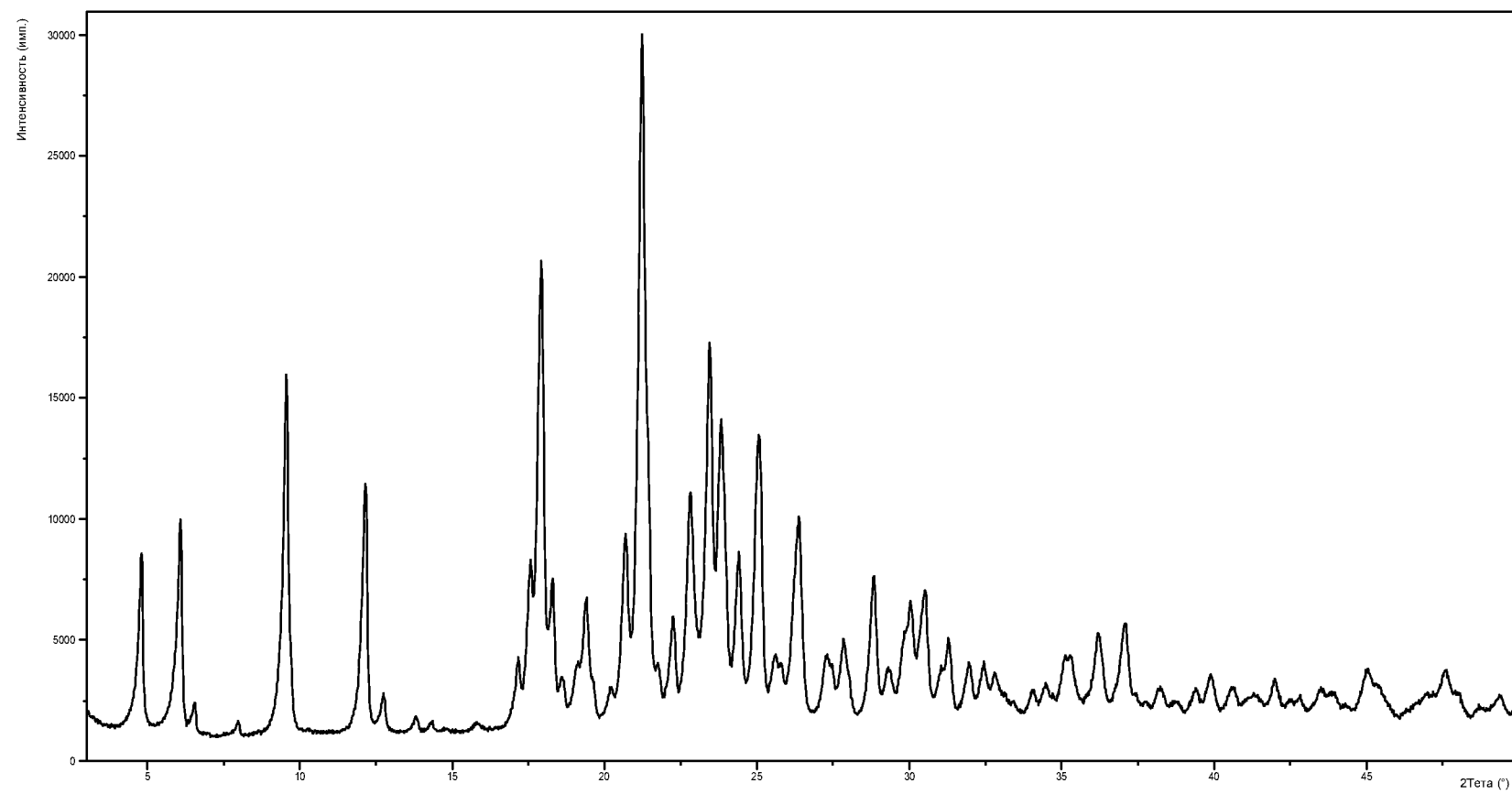


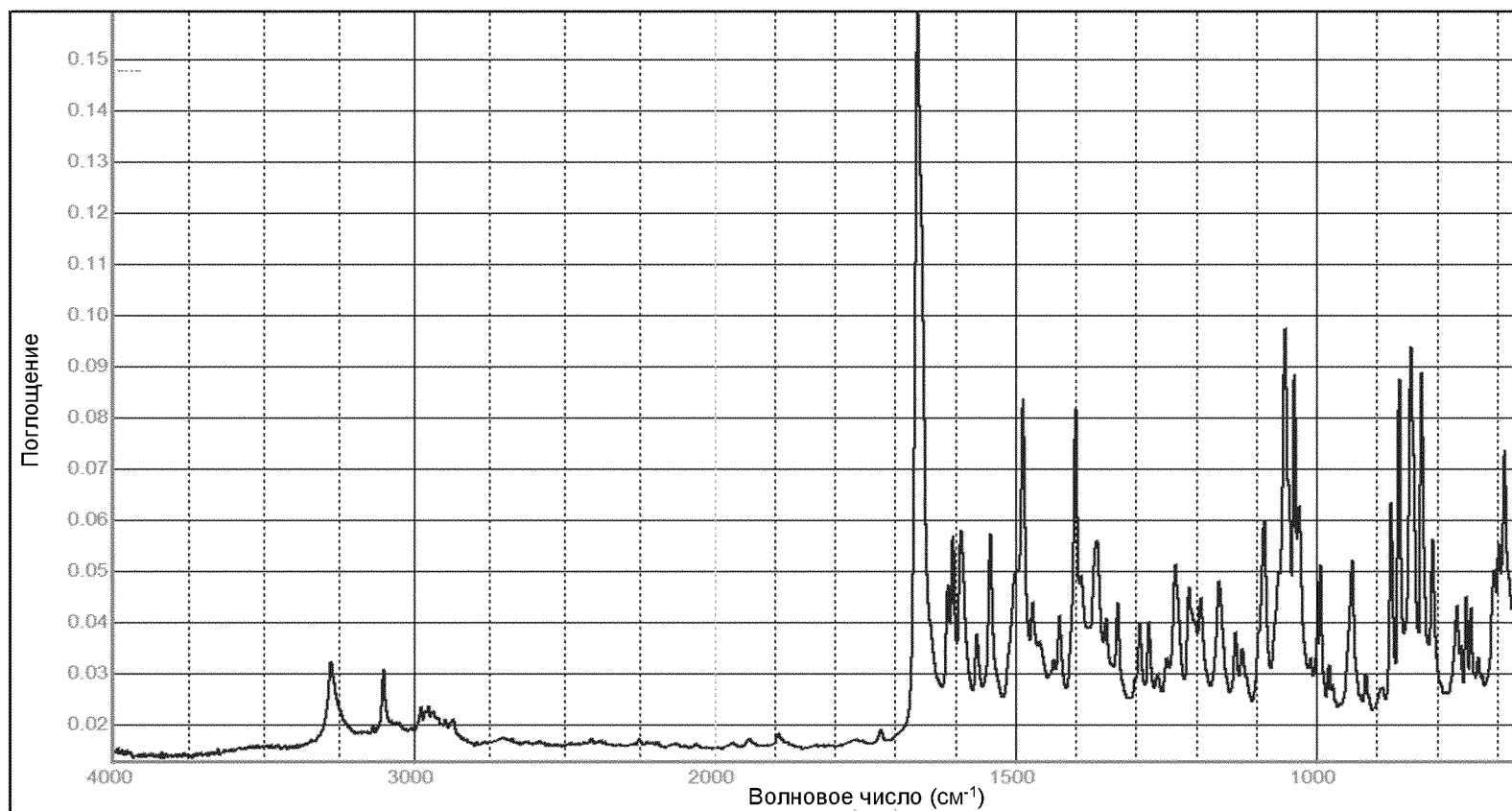
Фиг. 7С

**Фиг. 8А**

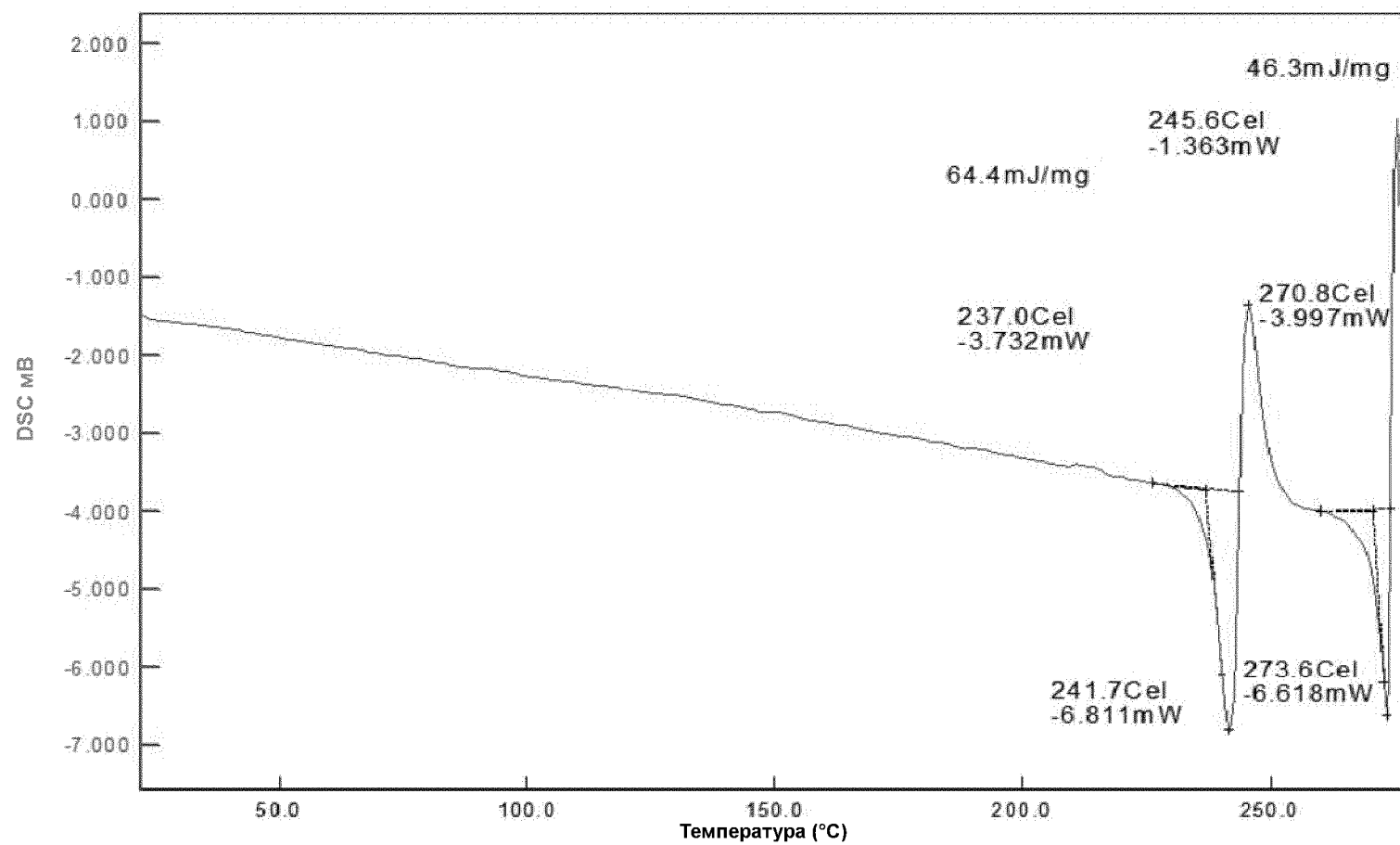


Фиг. 8В

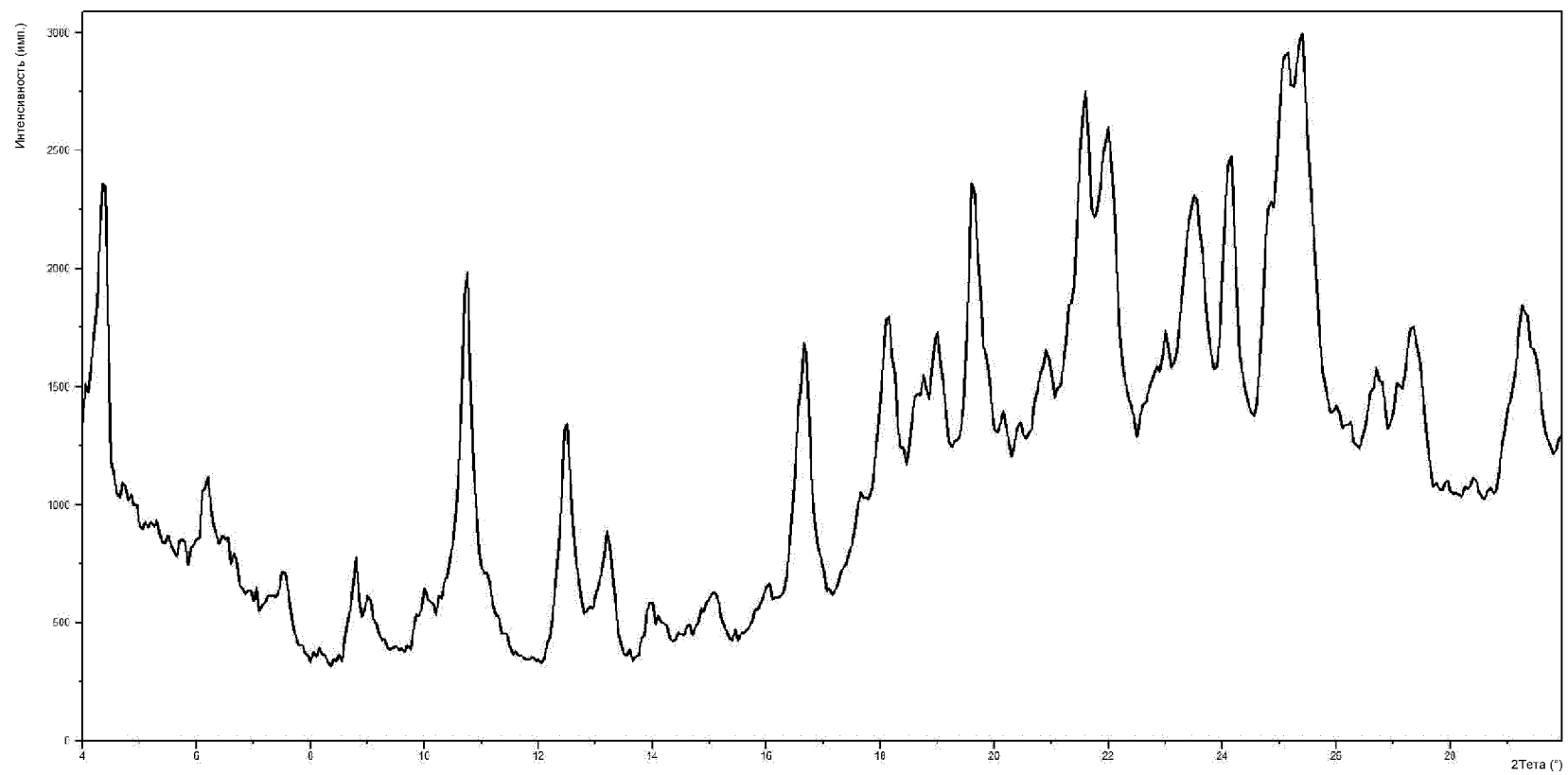
**Фиг. 9А**

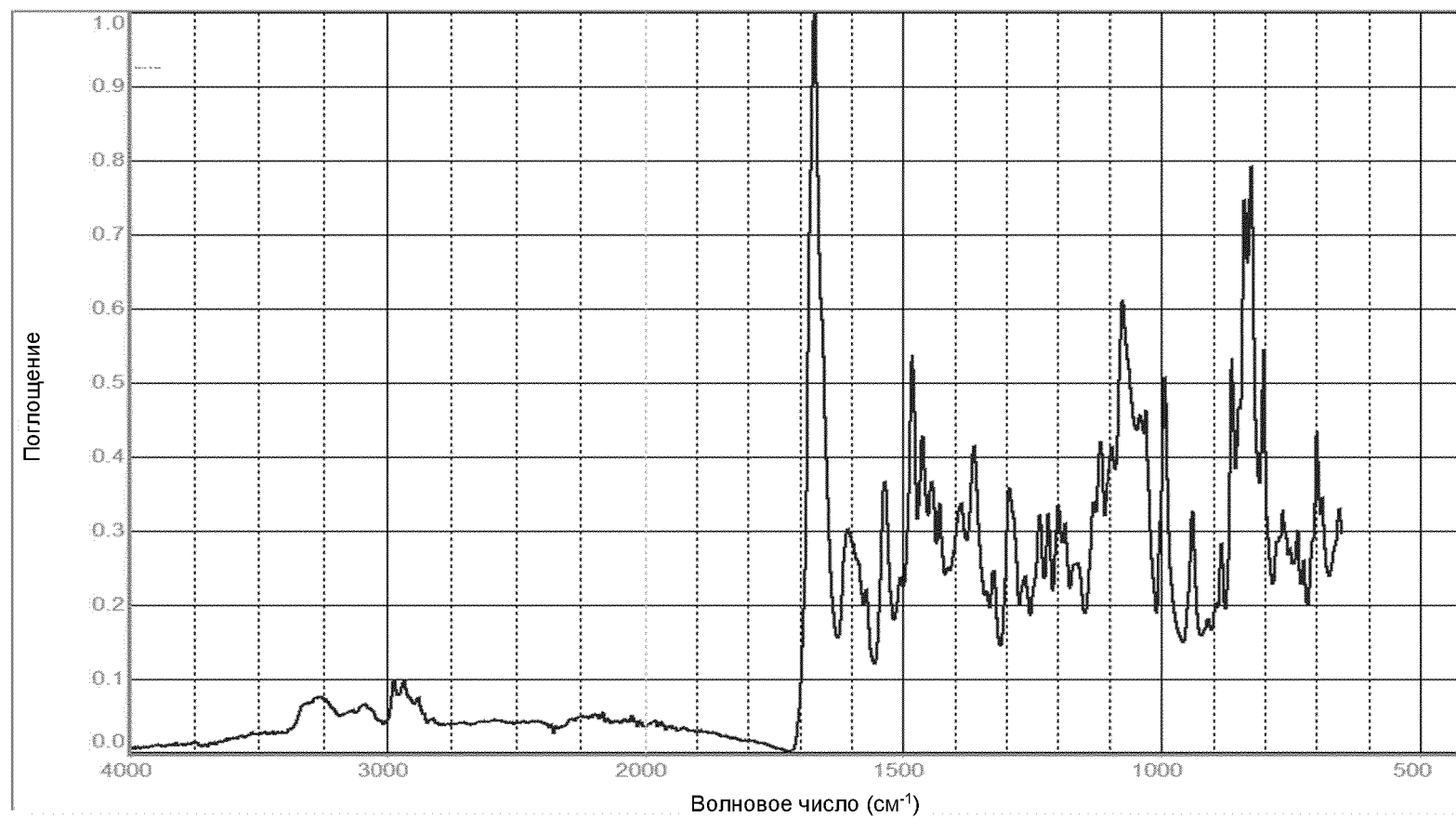


Фиг. 9В

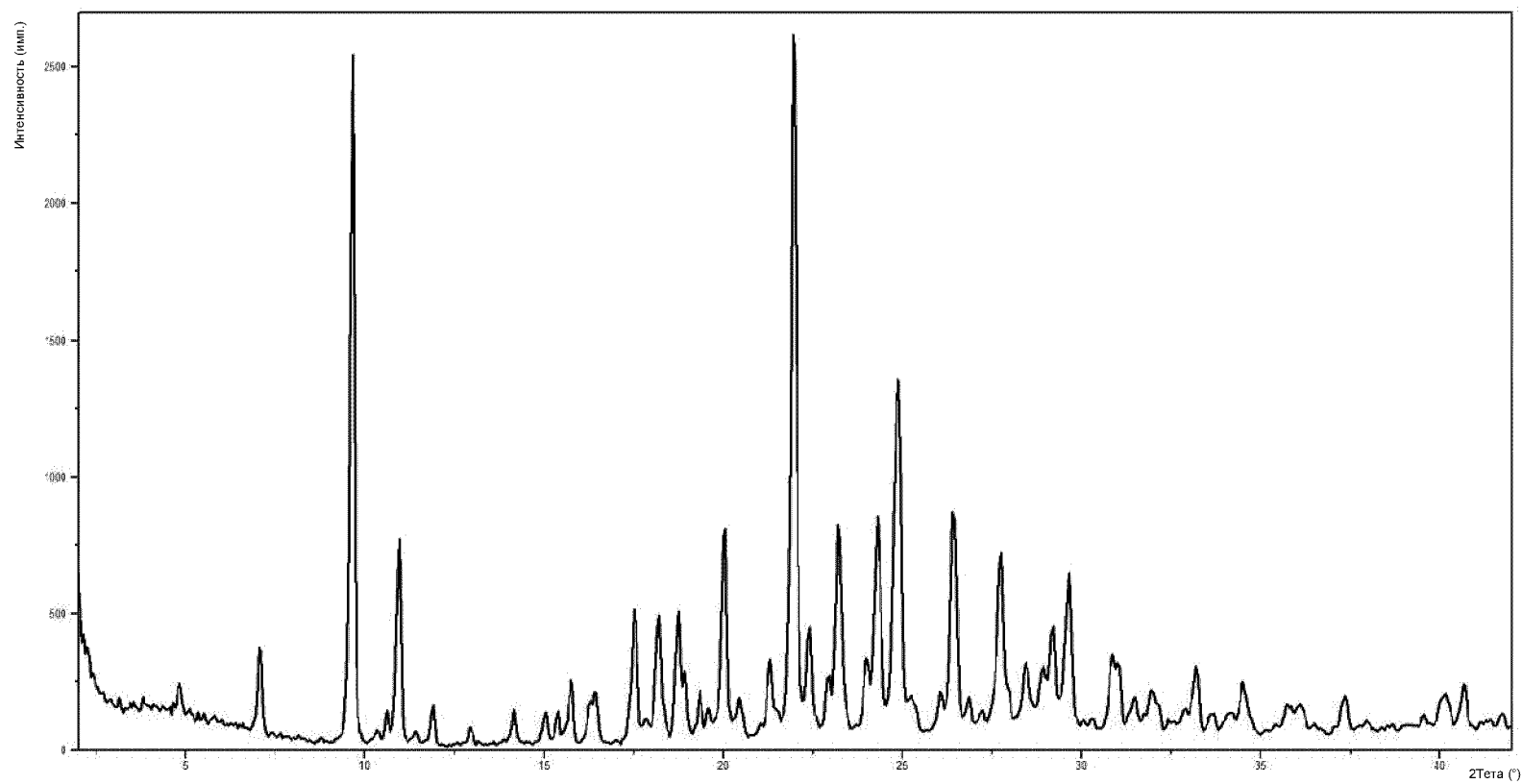


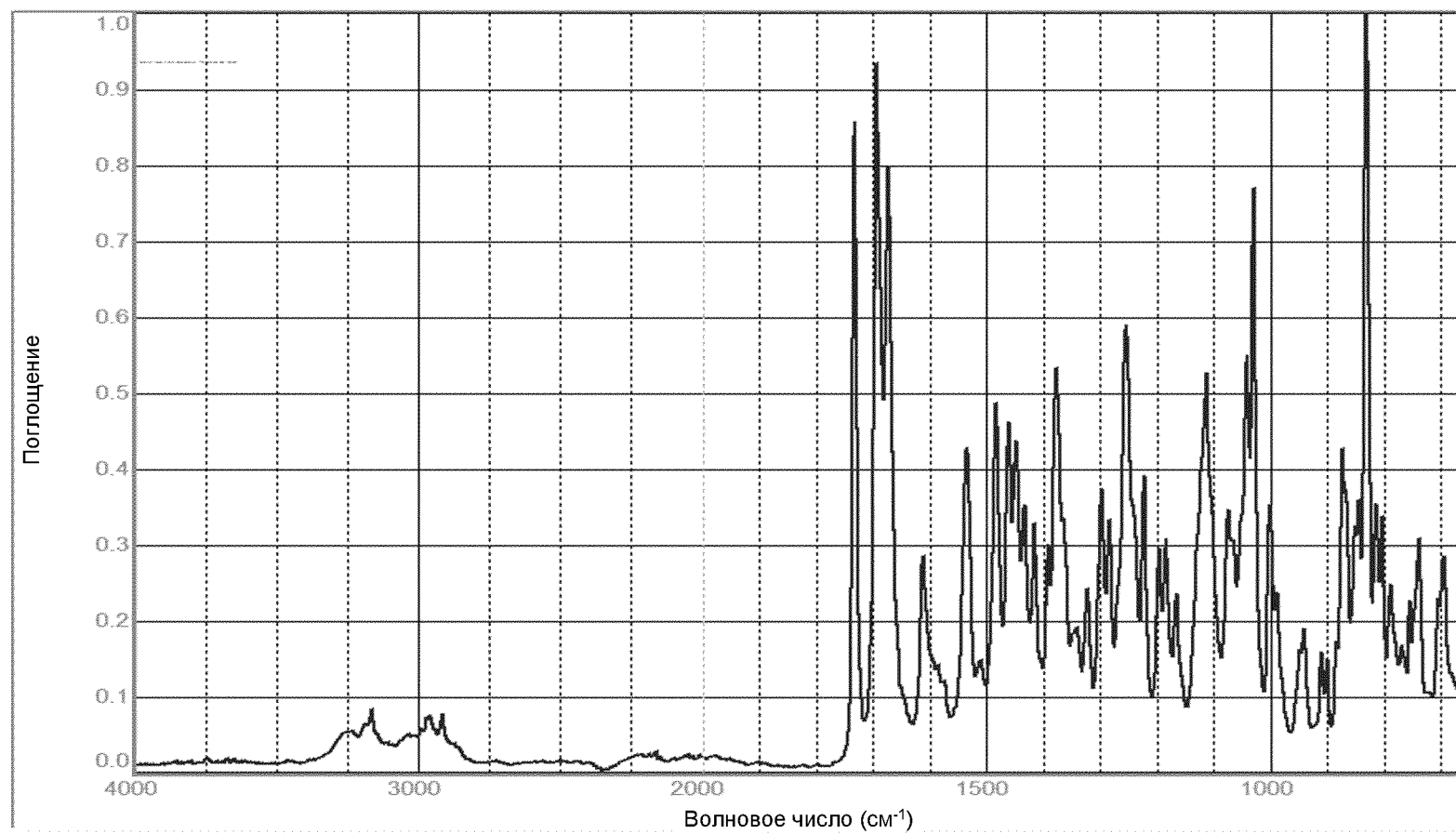
Фиг. 9С

**Фиг. 10А**

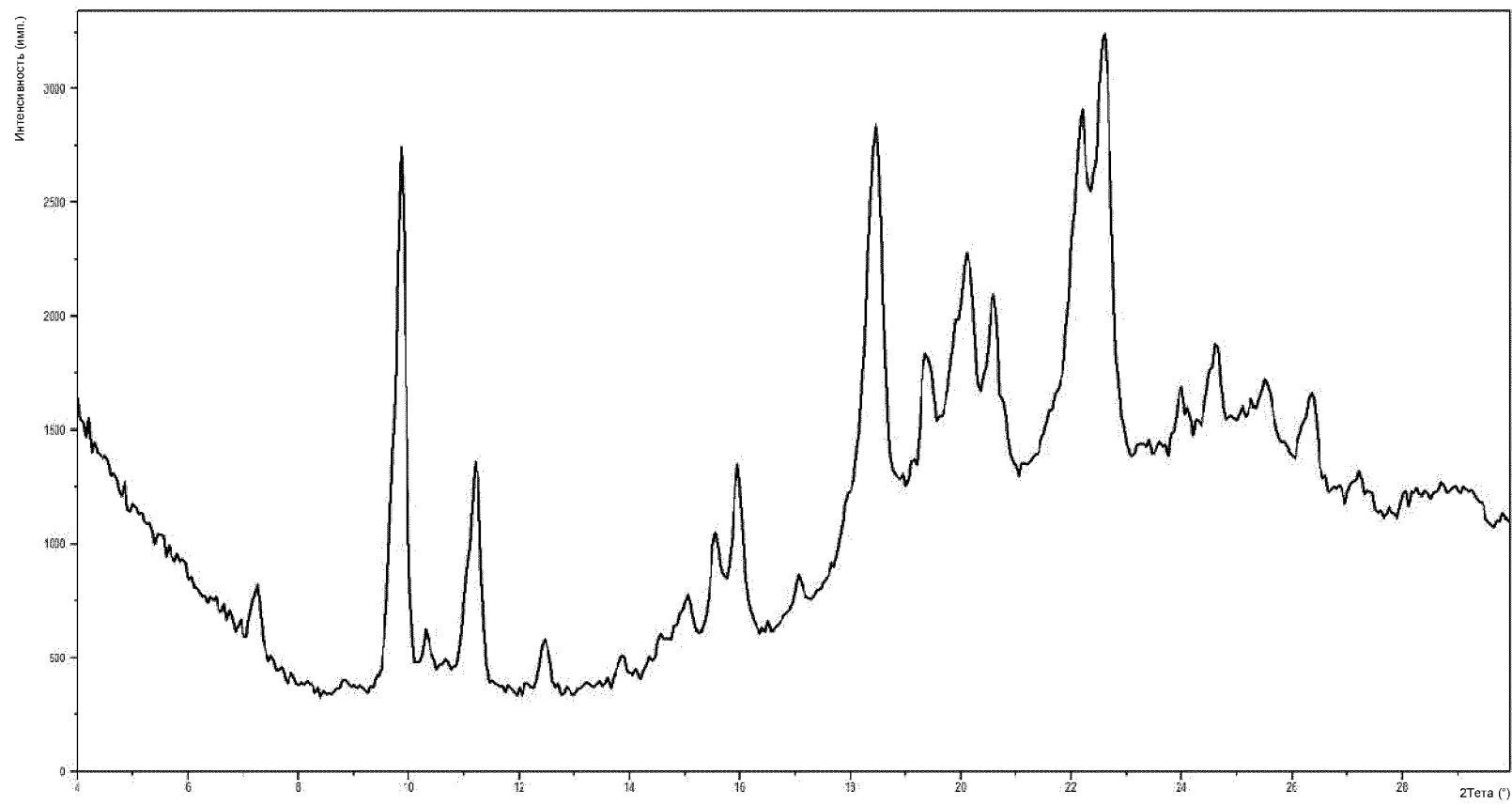


Фиг. 10В

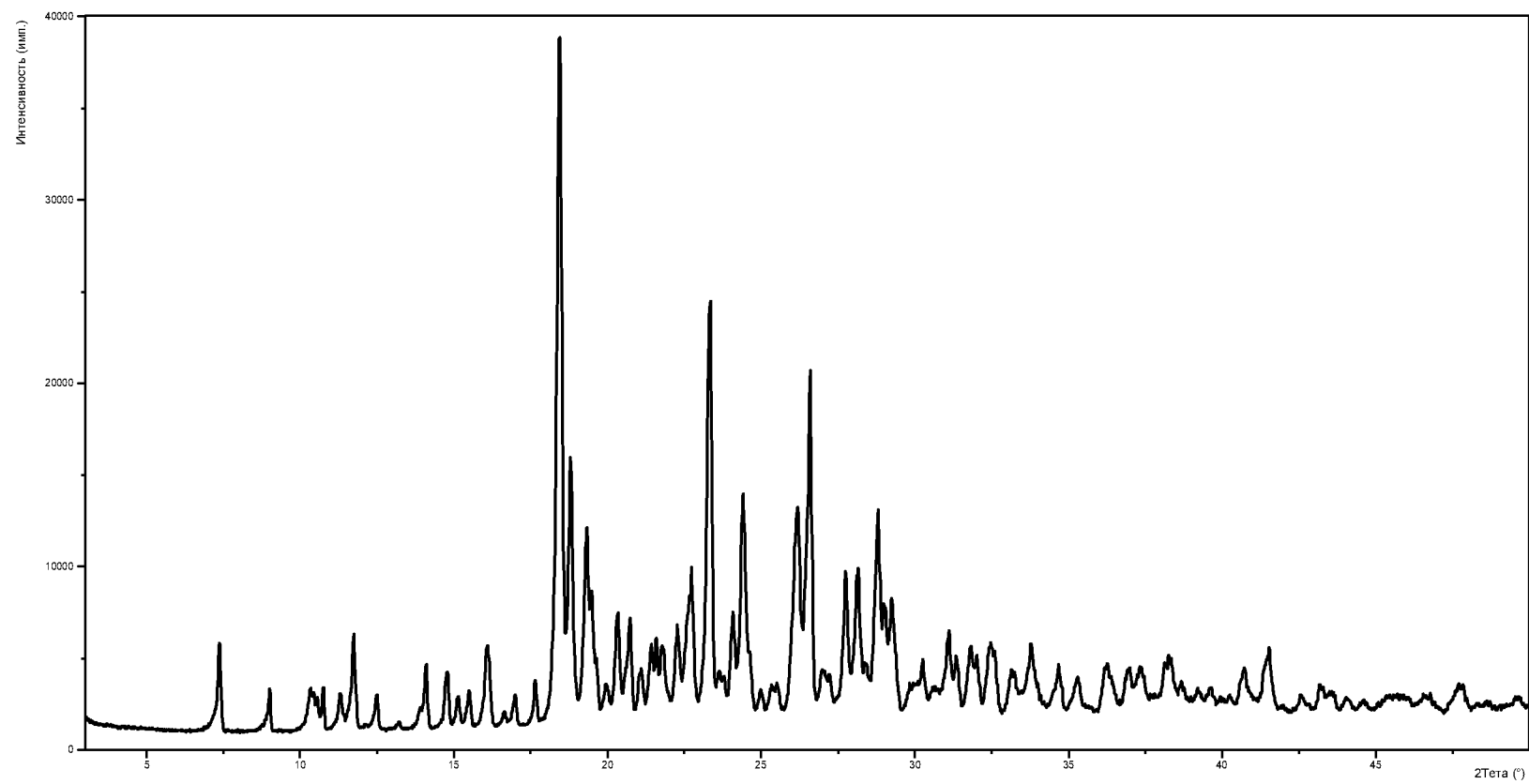
**Фиг. 11А**

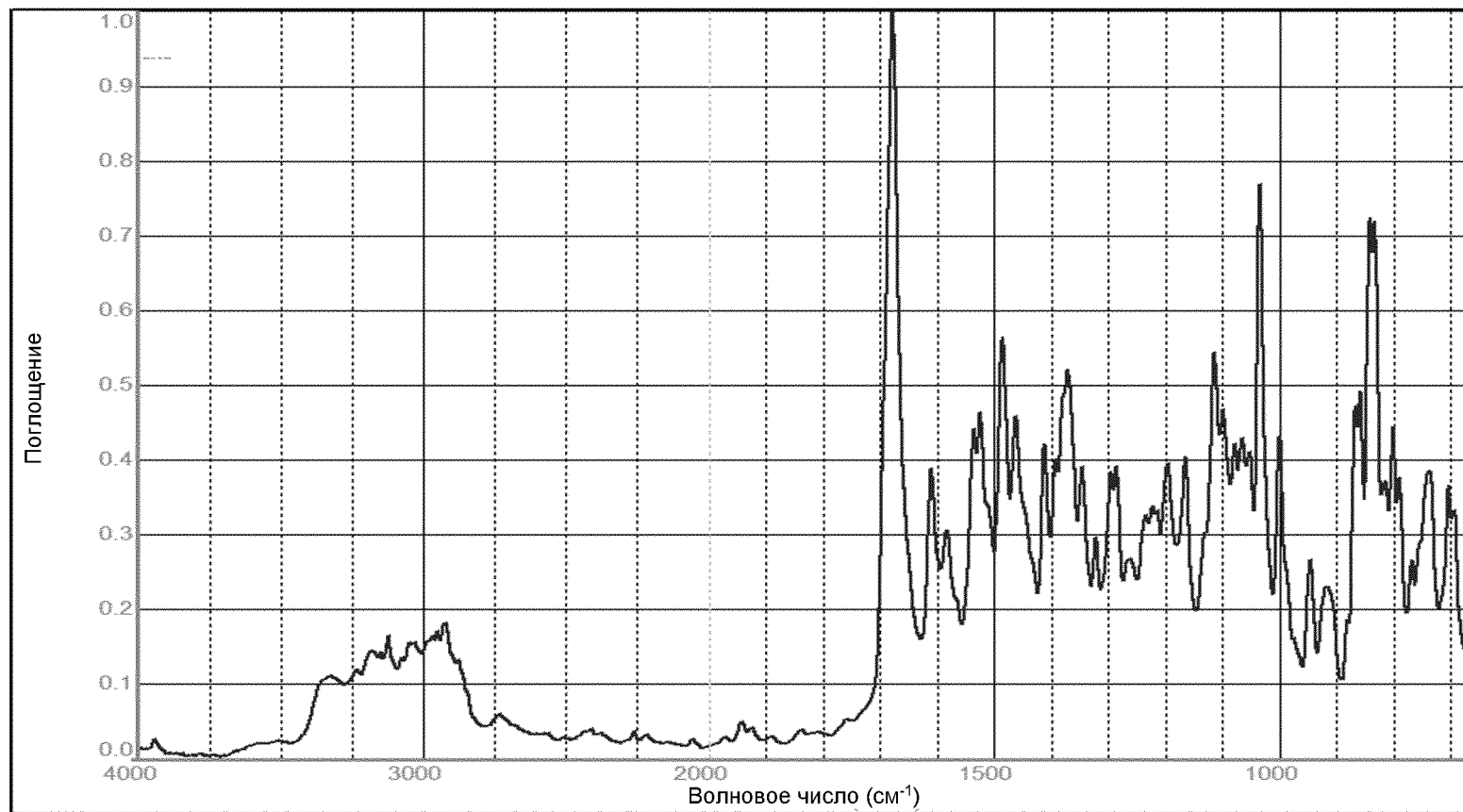


Фиг. 11В

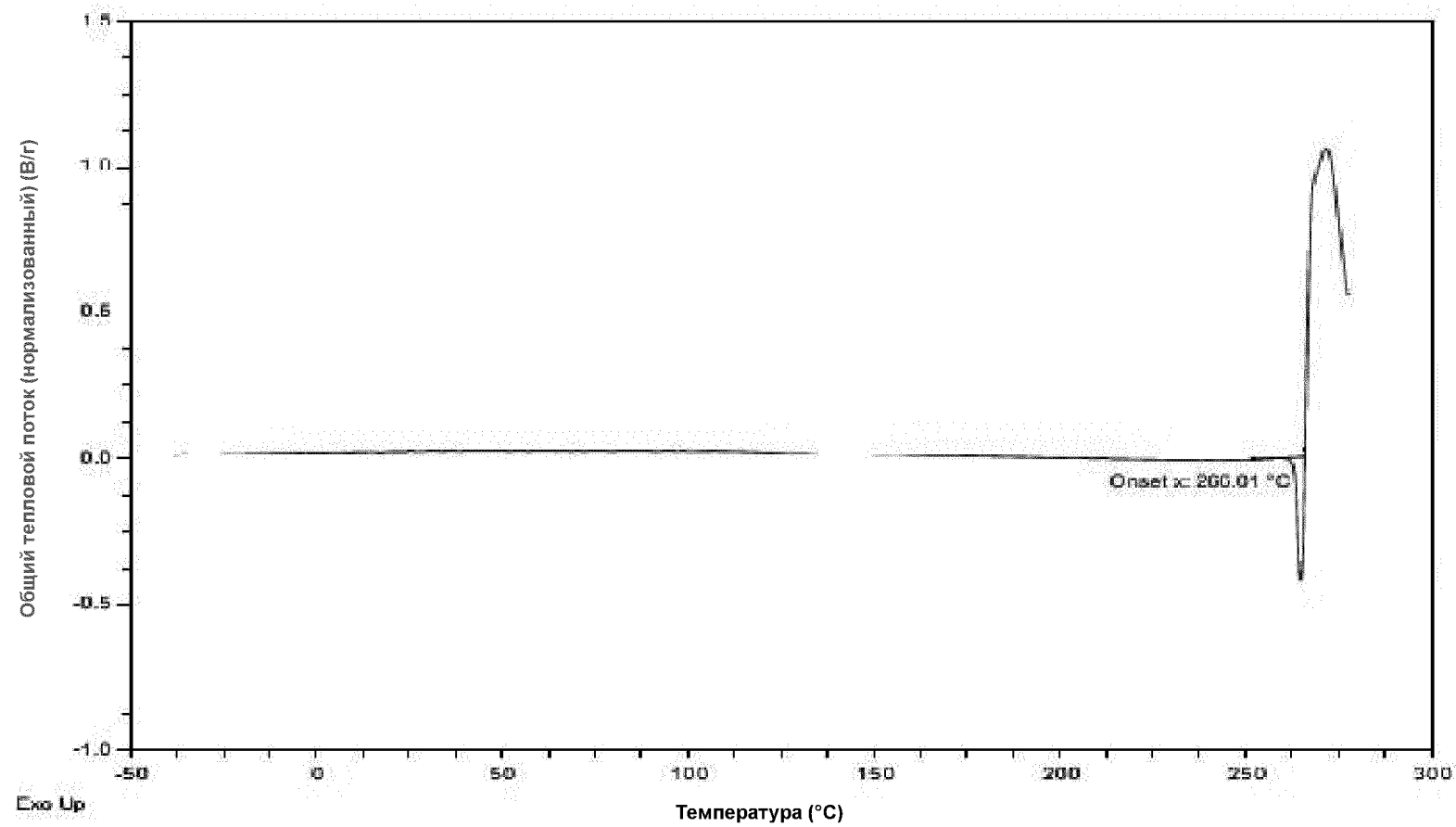


Фиг. 12

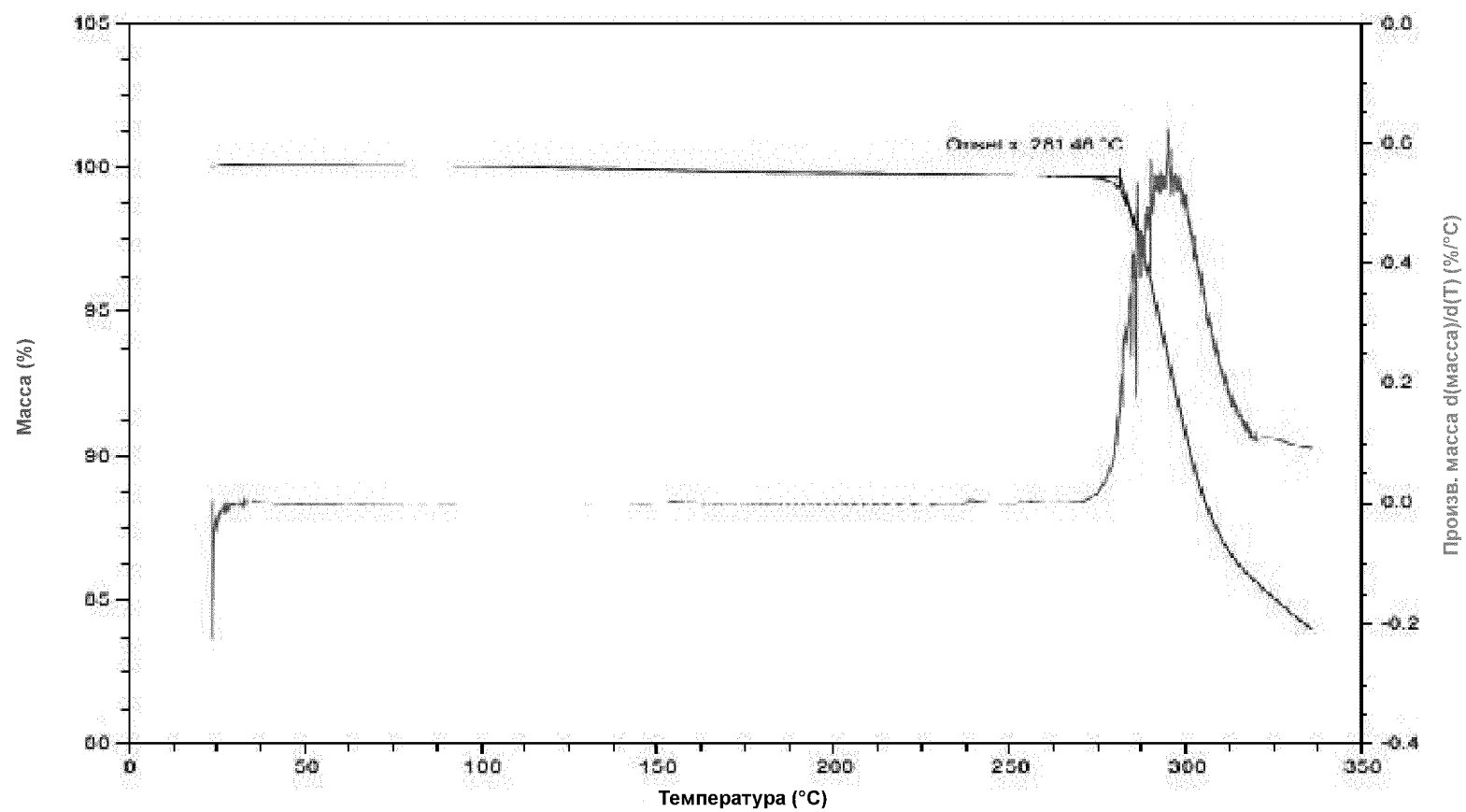
**Фиг. 13А**



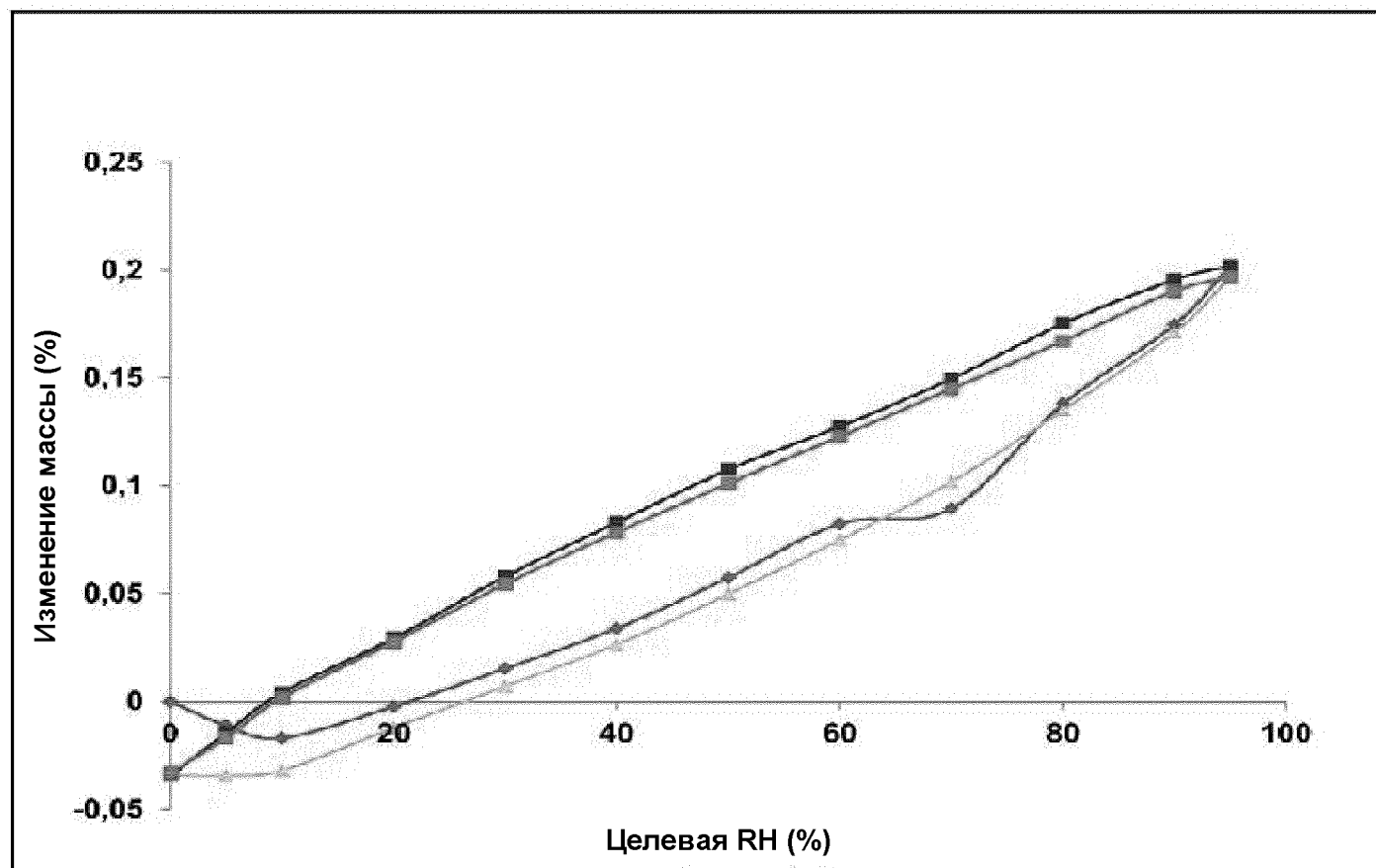
Фиг. 13В



Фиг. 13С



Фиг. 13D



Фиг. 13Е