

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390876 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.06(22) Дата подачи заявки
2021.09.13(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И АМОРФНАЯ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО РАЗРУШЕНИЯ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА

(31) 63/078,225

(32) 2020.09.14

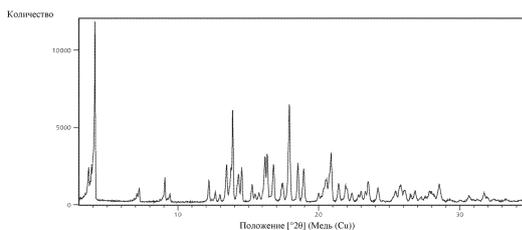
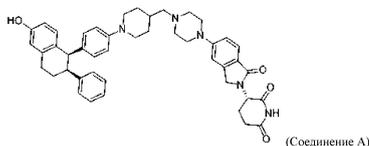
(33) US

(86) PCT/US2021/050046

(87) WO 2022/056368 2022.03.17

(71) Заявитель:
АРВИНАС ОПЕРЭЙШНЗ, ИНК. (US)(72) Изобретатель:
Боултон Катарина Виктория (GB),
Чэнь Чунпинь Херман, Хаскелл III
Роял Дж. (US), Рис Хэйли (GB)(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к полиморфным формам (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А), способам получения таких полиморфных форм и композициям, содержащим такие полиморфные формы. Такие полиморфные формы применимы в лечении различных заболеваний, включая, например, рак молочной железы.



A1

202390876

202390876

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577597EA/032

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ И АМОРФНАЯ ФОРМЫ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННОГО РАЗРУШЕНИЯ РЕЦЕПТОРА ЭСТРОГЕНА

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Данная заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 63/078225, поданной 14 сентября 2020 г., содержание которой включено посредством ссылки во всей своей полноте.

Уровень техники

Большинство низкомолекулярных лекарственных средств связываются с ферментами или рецепторами в плотных и четко определенных «карманах». В отличие от этого общеизвестно, что осуществить целенаправленное воздействие на белок-белковые взаимодействия с применением малых молекул сложно, как правило, из-за их больших поверхностей контакта и участия мелких бороздок или плоских поверхностей соприкосновения. Е3-убиквитинлигазы придают субстратную специфичность убиквитинированию и, следовательно, являются привлекательными терапевтическими мишенями из-за их специфичности в отношении определенных белковых субстратов. Разработка лигандов лигаз Е3 оказалась сложной, частично из-за того, что они должны нарушать белок-белковые взаимодействия. Однако недавние разработки позволили получить специфические лиганды, которые связываются с этими лигазами. Например, с момента открытия нутлинов, первых низкомолекулярных ингибиторов Е3-лигаз, сообщалось о дополнительных соединениях, которые целенаправленно воздействуют на Е3-лигазы.

Одна Е3-лигаза с терапевтическим потенциалом представляет собой цереблон, белок, который у людей кодируется геном CRBN. Ортологи CRBN являются высококонсервативными от растений к человеку, что свидетельствует об их физиологическом значении. Цереблон образует Е3-убиквитинлигазный комплекс со связывающим поврежденную ДНК белком 1 (DDB1), куллином-4А (CUL4A) и регулятором куллинов 1 (ROC1). Данный комплекс убиквитинирует несколько других белков. Благодаря механизму, который до конца не выяснен, убиквитинирование целевых белков с помощью цереблона приводит к повышению уровней фактора роста фибробластов 8 (FGF8) и фактора роста фибробластов 10 (FGF10). FGF8, в свою очередь, регулирует несколько процессов, относящихся к развитию, таких как формирование конечностей и слухового пузырька. Конечный результат состоит в том, что данный убиквитинлигазный комплекс важен для роста конечностей у эмбрионов. В отсутствие цереблона DDB1 образует комплекс с DDB2, который функционирует как белок, связывающий поврежденную ДНК.

Талидомид, который был одобрен для лечения ряда иммунологических показаний, также был одобрен для лечения определенных неопластических заболеваний, в том числе множественной миеломы. Кроме того, талидомид и несколько его аналогов в настоящее

время проходят исследование в отношении применения в лечении различных других видов рака. Хотя конкретный механизм противоопухолевой активности талидомида еще не выяснен, известно, что он ингибирует ангиогенез. Новая литература, в которой рассматривается биология имидов, включает Lu et al. *Science* 343, 305 (2014) и Kroenke et al. *Science* 343, 301 (2014).

Следует отметить, что талидомид и его аналоги, например помалидомид и леналиномид, известны как связывающие цереблон и изменяющие специфичность комплекса, что индуцирует убиквитинирование и разрушение Ikaros (IKZF1) и Aiolos (IKZF3), которые являются факторами транскрипции, необходимыми для роста множественной миеломы. Действительно, более высокую экспрессию цереблона связывали с увеличением эффективности лекарственных средств на основе имида в лечении множественной миеломы.

Эстрогеновый рецептор (ER) является представителем семейства ядерных гормональных рецепторов и функционирует как лиганд-активируемый фактор транскрипции, вовлеченный в повышение и снижение экспрессии генов. Естественный гормон для ER представляет собой 17-бета-эстрадиол (E2) и родственные метаболиты. Связывание эстрадиола с ER вызывает димеризацию рецептора, а димер, в свою очередь, связывается с эстрогеновыми ответными элементами (ERE) на ДНК. Комплекс ER-ДНК привлекает другие факторы транскрипции, ответственные за транскрипцию ДНК ниже от ERE в mRNA, которая, в конце концов, транслируется в белок. Альтернативно взаимодействие ER с ДНК может быть опосредованным через посредничество других факторов транскрипции, в частности fos и jun. Поскольку экспрессия большого числа генов регулируется ER и поскольку ER экспрессируется во множестве типов клеток, модуляция ER посредством связывания либо с естественными гормонами, либо с синтетическими лигандами ER может оказывать значительные эффекты на физиологию и патофизиологию организма.

Для ряда заболеваний их этиология и/или патология опосредована ER. В совокупности такие заболевания называются эстрогензависимыми заболеваниями. Эстрогены являются критически важными для полового развития женщин. Кроме того, эстрогены выполняют важную функцию в поддержании костной плотности, регуляции уровней липидов в крови и, по-видимому, обладают нейропротекторными эффектами. Следовательно, сниженное продуцирование эстрогена у женщин после менопаузы ассоциировано с рядом заболеваний, таких как остеопороз, атеросклероз, депрессия и когнитивные расстройства. В свою очередь, некоторые типы пролиферативных заболеваний, такие как рак молочной железы и матки и эндометриоз, индуцированы эстрогенами и, следовательно, антиэстрогены (т. е. антагонисты эстрогена) обладают применимостью в предупреждении и лечении таких типов нарушений.

Существуют две различные формы ER, обычно называемые α и β , каждая из которых кодируется отдельным геном (ESR1 и ESR2 соответственно). Оба ER широко экспрессируются в различных типах ткани, но существуют некоторые существенные

отличия в их паттернах экспрессии. ER α встречается в эндометрии, раковых клетках молочной железы, клетках стромы яичника и гипоталамусе. У мужчин белок ER α встречается в эпителии отводящих протоков. Экспрессия белка ER β была подтверждена в почках, головном мозге, костях, сердце, легких, слизистой оболочке кишечника, предстательной железе и эндотелиальных клетках. Таким образом, разработка селективных лигандов для одной формы или другой может сохранить положительные аспекты эстрогена.

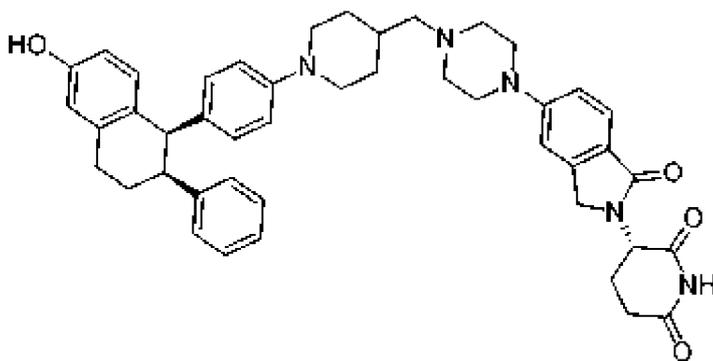
Рак молочной железы является наиболее распространенным злокачественным новообразованием, затрагивающим женщин, и частота возникновения заболевания увеличивается во всем мире. В частности, эстрогены действуют как эндокринные факторы роста для по меньшей мере одной трети случаев рака молочной железы, и лишение опухоли данного стимула является общепризнанной терапией для заболевания на поздней стадии у женщин до менопаузы. Этого достигают путем прекращения функции яичников посредством хирургического вмешательства, лучевой терапии или медицинскими способами, и у женщин после менопаузы - путем применения ингибиторов ароматазы.

Альтернативный подход к выводу эстрогена заключается в антагонизировании эстрогена с помощью антиэстрогенов. Они представляют собой лекарственные средства, которые связываются с ER, присутствующими в эстрогенчувствительных тканях, и конкурируют за них. Традиционные нестероидные антиэстрогены, такие как тамоксифен, эффективно конкурируют за связывание с ER, но их эффективность зачастую ограничена частичным агонизмом, который они демонстрируют, что приводит к неполной блокировке опосредованной эстрогеном активности. Специфичный или «чистый» антиэстроген с высокой аффинностью к ER и без какого-либо агонистического эффекта может обладать преимуществами в лечении эстрогензависимого заболевания по сравнению с традиционными нестероидными антиэстрогенами. Фулвестрант является первым из нового класса эффективных чистых антиэстрогенов и характеризуется полным отсутствием активности частичного агониста, эстроген-подобной активности, ассоциированных с доступными в настоящее время антиэстрогенами, такими как тамоксифен.

В связи с этим существует необходимость в других подходах антагонизирования ER. Один подход будет заключаться в разработке селективных супрессоров или разрушителей ER, которые уменьшают уровень экспрессии ER либо на уровне транскрипции, либо на уровне белка.

Сущность изобретения

Соединение, полученное и применяемое в соответствии с настоящим изобретением, представляет собой (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (соединение А), что характеризуется молекулярной формулой C₄₅H₄₉N₅O₄ и представлено следующей структурной формулой:



Соединение А находится в стадии разработки в качестве разрушающего белок средства PROTAC®, нацеленного на рецептор эстрогена (ER) для предполагаемого лечения рака молочной железы. Было показано, что соединение А является полезным модулятором убиквитинирования и разрушения целевого белка с помощью убиквитин-протеасомного пути.

Настоящее изобретение предусматривает несколько кристаллических форм (полиморфов) и аморфную форму соединения А.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает полиморф («форму I») соединения А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $13,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,4^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,9^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает полиморф («форму II») соединения А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик при приблизительно $10,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает полиморф («форму III») соединения А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик при приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$ и $18,2^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает полиморф («форму IV») соединения А, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$, при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества полиморфа и/или аморфной формы соединения А. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение ассоциированы с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER. В некоторых вариантах

осуществления заболевание или нарушение ассоциированы с активностью ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение ассоциированы с гиперактивностью ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение ассоциированы с конститутивной активностью ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение ассоциированы с экспрессией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение ассоциированы со сверхэкспрессией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение ассоциированы с накоплением и агрегацией ER.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия или рак матки. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой эндометриоз.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество полиморфа и/или аморфной формы соединения А, где композиция является эффективной в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение причинно-следственным путем ассоциированы с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, причинно-следственным путем ассоциированные с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия или рак матки. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой эндометриоз.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество аморфной формы соединения А и фармацевтически приемлемое диспергирующее средство. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое диспергирующее средство дополнительно включает фармацевтически приемлемую добавку. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое диспергирующее средство представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая добавка представляет собой D- α -токоферилполиэтиленгликольсукцинат (витамин E TPGS или TPGS).

В некоторых вариантах осуществления полиморф по настоящему изобретению является предпочтительной формой для хранения соединения А без тары перед

превращением в аморфное соединение А. В некоторых вариантах осуществления полиморф соединения А представляет собой форму I. В некоторых вариантах осуществления полиморф соединения А представляет собой форму II. В некоторых вариантах осуществления полиморф соединения А представляет собой форму III. В некоторых вариантах осуществления полиморф соединения А представляет собой форму IV. В некоторых вариантах осуществления формой для хранения соединения А без тары является смесь одной или более твердых форм (например, полиморфов или аморфной формы) соединения А, раскрытого в данном документе. В некоторых вариантах осуществления формой для хранения соединения А без тары является смесь формы I и аморфной формы. В некоторых вариантах осуществления формой для хранения соединения А без тары является смесь формы I и формы II. В некоторых вариантах осуществления формой для хранения соединения А без тары является смесь формы I и формы III. В некоторых вариантах осуществления предпочтительной формой для хранения соединения А без тары является смесь формы I и формы IV.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает применение полиморфа и/или аморфной формы соединения А в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение ассоциированы с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия или рак матки. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой эндометриоз.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает полиморф и/или аморфную форму соединения А для применения в медицине.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает полиморф и/или аморфную форму соединения А для применения в лечении заболевания или нарушения. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение ассоциированы с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия или рак матки. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляют собой эндометриоз.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения формы I полиморфа соединения А, включающий перекристаллизацию соединения А из

растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, 1-бутанол, 2-этоксиэтанол, этанол, этилацетат, изопропилацетат, метанол, метилэтилкетон, 1-пропанол, 2-пропанол или смесь этанола и воды.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения формы II полиморфа соединения А, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан или смесь ацетона и воды.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения формы III полиморфа соединения А, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения формы IV полиморфа соединения А, включающий мгновенное охлаждение соединения А из растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ получения формы IV полиморфа соединения А, включающий добавление антирастворителя к раствору соединения А из растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает смесь дихлорметана и метанола. В некоторых вариантах осуществления антирастворитель представляет собой трет-бутилметилловый эфир.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1А показан спектр XRPD образца формы I полиморфа соединения А. Дифрактограмма получена из материала, восстановленного из метилэтилкетона.

На фиг. 1В показан график TG/DT образца формы I полиморфа соединения А. График TG начинается слева сверху, а график DT начинается слева внизу.

На фиг. 1С показаны изображения PLM формы I полиморфа соединения А. Образцы на этой фигуре восстанавливали из метанола.

На фиг. 2А показан спектр XRPD образца формы II соединения А. Дифрактограмма получена из материала, восстановленного из дихлорметана.

На фиг. 2В показан график TG/DT образца формы II полиморфа соединения А. График TG начинается слева сверху, а график DT начинается слева внизу.

На фиг. 2С показаны изображения PLM формы II полиморфа соединения А. Образцы на этой фигуре восстанавливали из дихлорметана.

На фиг. 3А показан спектр XRPD образца формы III полиморфа соединения А. Дифрактограмма получена из материала, восстановленного из ацетонитрила.

На фиг. 3В показан график TG/DT образца формы III полиморфа соединения А. График TG начинается слева сверху, а график DT начинается слева внизу.

На фиг. 3С показаны изображения PLM формы III полиморфа соединения А. Образцы на этой фигуре восстанавливали из ацетонитрила.

На фиг. 4А показан спектр XRPD образца формы IV полиморфа соединения А.

Дифрактограмма получена из материала, восстановленного из дихлорметана:метанола (25:75 об./об.) после мгновенного охлаждения.

На фиг. 4В показан график TG/DT образца формы IV полиморфа соединения А. График TG начинается слева вверху, а график DT начинается слева внизу.

На фиг. 4С показаны изображения PLM формы IV полиморфа соединения А. Образцы на этой фигуре восстанавливали из дихлорметана:метанола (25:75 об./об.).

Подробное описание

Данная заявка является родственной заявке на патент США с регистрационным № 15/829541, которая была опубликована в виде патента США № 10647698; заявке на патент США с регистрационным № 16/744414, которая была опубликована в виде патента США № 10899742; и заявке на патент США с регистрационным № 17/001519. Каждая из них включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Следующее подробное описание предусмотрено для оказания помощи специалисту в данной области техники в отношении реализации настоящего изобретения на практике. Специалисты в данной области техники могут вносить модификации и изменения в варианты осуществления, описанные в данном документе, без отступления от сущности или объема настоящего изобретения. Все публикации, заявки на патенты, патенты, графические материалы и другие источники, упомянутые в данном документе, явным образом включены посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют такое же значение, которое обычно понятно специалисту в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение. Терминология, применяемая в описании, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения настоящего изобретения.

Если представлен диапазон значений, подразумевается, что каждое промежуточное значение с точностью до десятой доли единицы нижнего предела, если из контекста явно не следует иное (как, например, в случае группы, содержащей определенное количество атомов углерода, в случае которой представлено количество каждого атома углерода, которое попадает в диапазон), между верхним и нижним пределом данного диапазона и любое другое указанное или промежуточное значение в данном указанном диапазоне охватываются настоящим изобретением. Верхние и нижние пределы этих меньших диапазонов могут быть независимо включены в меньшие диапазоны с учетом любого конкретно исключенного предела в указанном диапазоне. Если указанный диапазон включает один или оба предела, диапазоны, исключаящие любой или оба из этих включенных пределов, также включены в настоящее изобретение.

Определения

Для описания настоящего изобретения применяются следующие термины. В случаях, если термин конкретно не определен в данном документе, то такой термин имеет значение, общепризнанное специалистами в данной области техники, применяющими этот термин в контексте его использования в описании настоящего изобретения.

Как определено в данном документе, «XRPD» или «XPD» означает порошковую рентгеновскую дифракцию. Если не указано иное, все пики XRPD и дифрактограммы представлены в $^{\circ}2\theta$ с использованием $\text{CuK}\alpha 1$ -излучения при длине волны, составляющей 1,5406 Å.

Под сокращениями «TG» и «TGA» подразумевается термогравиметрия или термогравиметрический анализ. Под сокращениями «DT» или «DTA» подразумевается дифференциальный термический анализ. Под сокращениями «TG/DT» и «TG/DTA» подразумевается термогравиметрия/дифференциальный термический анализ.

Под термином «PLM» подразумевается микроскопия в поляризованном свете.

Термин «приблизительно» используется в данном документе для обозначения приближенно, ориентировочно, примерно или около. При использовании термина «приблизительно» в совокупности с числовым диапазоном он изменяет этот диапазон, расширяя границы выше и ниже установленных числовых значений. В целом, термин «приблизительно» используется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже указанного значения с интервалом в 20%. При использовании в контексте значений пиков XRPD (т. е. положений пика XRPD вдоль оси x дифрактограммы) термин «приблизительно» может обозначать значение пика $\pm 0,20$; $\pm 0,15$; $\pm 0,10$; $\pm 0,05$ или $\pm 0,01^{\circ}2\theta$. В некоторых вариантах осуществления при использовании в контексте пиковых значений XRPD «приблизительно» может обозначать пиковое значение точно на уровне раскрытого пикового значения.

Используемый в данном документе термин «по сути» означает более чем 85% (т. е. более чем 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100%).

Термин «по сути подобный», используемый в данном документе в отношении аналитического спектра, такого как XRPD-дифрактограмма, означает, что спектр в значительной степени похож на эталонный спектр как по расположению пиков, так и по их относительной интенсивности. Например, два спектра могут считаться «по сути подобными», если эти два спектра разделяют определяющие характеристики, достаточные для того, чтобы отличить их от спектра, полученного для другой твердой формы. В определенных вариантах осуществления спектры или данные характеристики, которые по сути подобны спектрам или характеристикам эталонной кристаллической формы, аморфной формы или их смеси, понимаются специалистами в данной области как соответствующие той же кристаллической форме, аморфной форме или их смеси, что и конкретный эталон. При анализе того, являются ли спектры или данные характеристики по сути подобными, специалист в данной области техники понимает, что конкретные точки данных характеристики могут варьироваться в приемлемой степени и при этом описывать данную твердую форму, например, из-за экспериментальной погрешности и рутинного анализа от образца к образцу.

Формы единственного числа, применяемые в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения, применяются в данном документе для обозначения одного или более одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта данной формы

единственного числа, если в контексте явно не указано иное. В качестве примера «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

Фразе «и/или», применяемую в данном документе в описании и в формуле изобретения, следует понимать как означающую «один или оба» из элементов, объединенных таким образом, т. е. элементов, которые в одних случаях присутствуют совместно, а в других случаях присутствуют раздельно. Многие элементы, перечисленные с помощью «и/или», должны быть истолкованы таким же образом, т. е. «один или более» элементов, объединенных таким образом. Необязательно могут присутствовать другие элементы, отличные от элементов, конкретно определенных выражением «и/или», независимо от того, связаны ли они или не связаны с данными конкретно определенными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера ссылка на «А и/или В», в случае применения совместно с открытой формулировкой, такой как «содержащий», может относиться в одном варианте осуществления только к А (необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления только к В (необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления как к А, так и к В (необязательно включая другие элементы) и т. д.

Как используется в данном документе в описании и в формуле изобретения, термин «или» следует понимать как имеющий такое же значение, как «и/или», как определено выше. Например, при разделении объектов в перечне «или» или «и/или» следует понимать как включающие, т. е. включение по меньшей мере одного, но также включение более одного, из числа или перечня элементов и необязательно дополнительных объектов, не включенных в перечень. Только термины, четко указывающие на противоположное, такие как «только один из» или «строго один из», или, если применяется в формуле изобретения, «состоящий из», будут относиться к включению строго одного элемента из числа или перечня элементов. В целом термин «или», применяемый в данном документе, следует понимать только как указывающий на исключающие альтернативы (т. е. «один или другой, но не оба»), если ему предшествуют термины исключительности, такие как «либо», «один из», «только один из» или «строго один из».

В формуле изобретения, а также в описании все переходные фразы, такие как «содержащий», «включающий», «несущий», «имеющий», «вмещающий», «предусматривающий», «удерживающий», «состоящий из» и т. п., следует понимать как открытые, т. е. означающие включение без ограничения. Только переходные фразы «состоящий из» и «по сути состоящий из» должны быть закрытыми или полузакрытыми переходными фразами, соответственно, как изложено в разделе 2111.03 Руководства по проведению патентной экспертизы Патентного ведомства США.

Применяемую в данном документе, в описании и в формуле изобретения фразу «по меньшей мере один» по отношению к перечню из одного или более элементов следует понимать как означающую по меньшей мере один элемент, выбранный из любого одного или более элементов из перечня элементов, но не обязательно включающую по меньшей

мере один из абсолютно всех элементов, конкретно перечисленных в перечне элементов, и не исключающую любые комбинации элементов из перечня элементов. Данное определение также допускает то, что необязательно могут присутствовать элементы, отличные от элементов, конкретно определенных в перечне элементов, к которым относится фраза «по меньшей мере один», независимо от того, связаны ли они или не связаны с данными конкретно определенными элементами. Таким образом, в качестве неограничивающего примера «по меньшей мере один из А и В» (или эквивалентно «по меньшей мере один из А или В», или эквивалентно «по меньшей мере один из А и/или В») может относиться в одном варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А, без присутствия В (и необязательно включая элементы, отличные от В); в другом варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В, без присутствия А (и необязательно включая элементы, отличные от А); в еще одном варианте осуществления к по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, А и по меньшей мере одному, необязательно включая более одного, В (и необязательно включая другие элементы) и т. д.

Также следует понимать, что в определенных способах, описанных в данном документе, которые включают более одной стадии или действия, порядок стадий или действий способа не обязательно ограничен порядком, в котором изложены стадии или действия способа, если в контексте не указано иное.

Под терминами «кристаллическая форма», «морфическая форма» и «полиморф» подразумевается любое твердое вещество, в котором молекулы, атомы или ионы расположены в фиксированной структурной решетке в виде ближнего или дальнего порядка. Кристаллы по настоящему изобретению могут находиться в монокристаллической форме. Таким образом, кристаллы по настоящему изобретению могут быть, например, в триклинной, моноклинной, орторомбической, тетрагональной, ромбоэдрической, гексагональной или кубической кристаллической форме или их смеси. В другом конкретном варианте осуществления кристаллы по настоящему изобретению по сути свободны от других форм, например, свободны от аморфных или других кристаллических форм.

Термин «аморфная» форма относится к твердым веществам с неупорядоченным расположением молекул и не обладающим различимой кристаллической решеткой.

Термины «совместное введение» и «осуществление совместного введения» или «комбинированная терапия» относятся как к одновременному введению (введению двух или более терапевтических средств в одно и то же время), так и к разделенному во времени введению (введению одного или более терапевтических средств в момент времени, отличный от момента введения дополнительного терапевтического средства или средств), при условии, что терапевтические средства присутствуют у пациента до некоторой степени, предпочтительно в эффективных количествах, в одно и то же время. В определенных предпочтительных аспектах одно или более соединений по настоящему изобретению, описанных в данном документе, вводят совместно в комбинации с по

меньшей мере одним дополнительным биологически активным средством, в том числе, в частности, противораковым средством. В особенно предпочтительных аспектах совместное введение соединений приводит к улучшенной активности или синергической активности и/или терапии, в том числе противораковой активности.

Термин «соединение», используемый в данном документе, если не указано иное, относится к любому конкретному химическому соединению, раскрытому в данном документе, включая его дейтерированные формы, если применимо, в контексте. Рассматриваемые дейтерированные малые молекулы представляют собой молекулы, в которых один или более атомов водорода, содержащихся в молекуле лекарственного средства, были заменены дейтерием. Если в контексте не указано иное, термин «соединение» относится к соединению А.

Термин «убиквитинлигаза» относится к семейству белков, которые облегчают перенос убиквитина к конкретному субстратному белку, целенаправленно воздействуя на субстратный белок с целью разрушения. Например, цереблон является белком убиквитинлигазой E3, который в отдельности или в комбинации с конъюгирующим убиквитин E2 ферментом обуславливает присоединение убиквитина к лизину на белке-мишени. Таким образом, убиквитинлигаза E3 отдельно или в комплексе с конъюгирующим убиквитин E2 ферментом отвечает за перенос убиквитина к белкам-мишеням. В целом убиквитинлигаза участвует в полиубиквитинировании таким образом, что второй убиквитин присоединяется к первому, третий присоединяется ко второму и т. д. Такое полиубиквитинирование помечает белки-мишени для разрушения с помощью протеасомы.

Термин «пациент» или «субъект» применяется по всему настоящему описанию для описания животного, предпочтительно человека или домашнего животного, которому предоставляется лечение, в том числе профилактическое лечение, с помощью композиций в соответствии с настоящим изобретением. Для лечения тех инфекций, состояний или болезненных состояний, которые являются специфическими для конкретного животного, такого как пациент-человек, термин «пациент» относится к данному конкретному животному, в том числе домашнему животному, такому как собака или кошка, или сельскохозяйственному животному, такому как лошадь, корова, овца и т. д. В целом в настоящем изобретении термин «пациент» относится к пациенту-человеку, если иное не указано или не подразумевается из контекста применения данного термина.

Термин «эффективный» применяется для описания количества соединения, композиции или компонента, которые при использовании в рамках их предполагаемого применения приводят к достижению требуемого результата. Термин «эффективный» включает все другие термины, связанные с эффективными количествами или эффективной концентрацией, которые иным образом описаны или применяются в настоящей заявке.

Фраза «терапевтически эффективное количество» и т. п., используемая в данном документе, означает количество, необходимое для введения пациенту или клетке, ткани

или органу пациента для достижения терапевтического эффекта, такого как улучшающее или альтернативное лечебное действие. Терапевтически эффективное количество является достаточным, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ клетки, ткани, системы, животного или человека, который необходим исследователю, ветеринару, врачу или клиницисту. Определение соответствующего терапевтически эффективного количества находится в пределах обычного уровня квалификации в данной области техники.

Полиморфы

Соединение А может быть получено в соответствии со способами, раскрытыми в патенте США № 10647698, который включен в данный документ для всех целей. Форма II полиморфа соединения А может быть получена посредством кристаллизации из ряда растворителей. Например, форма I была восстановлена из каждого из следующих растворителей путем циклического изменения температуры от температуры окружающей среды (приблизительно 22°C) до 40°C при 4-часовых циклах в течение 72 часов: ацетон, 1-бутанол, 2-этоксиэтанол, этанол, этилацетат, изопропилацетат, метанол, метилэтилкетон, 1-пропанол, 2-пропанол и этанол:вода (90:10 об./об.). Спектр XRPD формы I, восстановленной из метилэтилкетона, показан на фиг. 1А, полученный с использованием CuK α -излучения.

В некоторых вариантах осуществления данная заявка предусматривает способ получения формы I полиморфа, как раскрыто в данном документе, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, 1-бутанол, 2-этоксиэтанол, этанол, этилацетат, изопропилацетат, метанол, метилэтилкетон, 1-пропанол, 2-пропанол или смесь этанола и воды. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 1-бутанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 2-этоксиэтанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой изопропилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой метилэтилкетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 1-пропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой 2-пропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь этанола/воды. В некоторых вариантах осуществления отношение этанола к воде составляет от приблизительно 85:15 (об./об.) до приблизительно 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления отношение этанола к воде составляет от 85:15 (об./об.) до 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления отношение этанола к воде составляет приблизительно 90:10 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления водой является деионизованная вода.

характеризоваться одиннадцатью пиками XRPD, выбранными из приблизительно $17,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $13,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,3^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $20,9^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение).

В некоторых вариантах осуществления форма I может иметь один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать или более пиков, которые изложены в таблице 1.

Таблица 1. Иллюстративные пики XRPD для формы I

Пол. [$^{\circ}2\theta$]	Межплоскостное расстояние d [\AA]	Высота [число импульсов]	Отн. инт. [%]
3,6794	24,01398	2313,02	19,81
3,8756	22,79899	2478,34	21,23
4,1441	21,32234	11675,34	100
6,9208	12,76202	132,3	1,13
7,1024	12,44643	576,9	4,94
7,2611	12,17467	923,83	7,91
8,7237	10,13655	178,93	1,53
9,0851	9,73407	1617,57	13,85
9,2349	9,56862	157,09	1,35
9,4458	9,36321	566,07	4,85
12,1977	7,2503	1027,94	8,8
12,6561	6,99444	671,67	5,75
12,9576	6,82674	353,44	3,03
13,4528	6,57655	1815,26	15,55
13,6342	6,48945	722,45	6,19
13,7568	6,43721	2223,6	19,05
13,8802	6,38026	6147,97	52,66
14,3023	6,19289	1836,86	15,73
14,5387	6,09272	2235,72	19,15
15,2684	5,80316	1167,67	10
15,4717	5,72735	547,17	4,69
15,7262	5,63523	618,11	5,29
16,1936	5,47362	3003,02	25,72
16,3556	5,41977	3153,49	27,01

16,7866	5,28158	2483,19	21,27
17,4196	5,08684	945,87	8,1
17,9153	4,95128	6449,03	55,24
18,5062	4,7945	2524	21,62
18,923	4,68984	2126	18,21
19,9726	4,44568	562,89	4,82
20,3127	4,372	825,38	7,07
20,5514	4,32176	1507,03	12,91
20,7239	4,28618	1678,74	14,38
20,8823	4,25401	3220,85	27,59
21,403	4,15169	1197,46	10,26
21,8812	4,06203	1048,27	8,98
22,0112	4,03833	830,47	7,11
22,3767	3,97318	544,34	4,66
22,7898	3,90209	435,98	3,73
22,9759	3,8709	696,63	5,97
23,288	3,81974	668,72	5,73
23,4782	3,78922	1326,86	11,36
24,1801	3,68079	928,13	7,95
25,4447	3,50065	701,74	6,01
25,8107	3,45184	1131,81	9,69
26,1499	3,40783	707,92	6,06
26,4817	3,36588	519,68	4,45
26,8378	3,32202	766,43	6,56
27,2451	3,27328	342,62	2,93
27,5046	3,24298	319,63	2,74
27,8727	3,19833	617,83	5,29
28,0884	3,17426	471,97	4,04
28,5462	3,12697	1167,74	10
29,1681	3,0617	138,79	1,19
30,0513	2,9737	106,33	0,91
30,6346	2,9184	448,45	3,84
31,2775	2,85986	144,05	1,23
31,7342	2,81974	563,93	4,83

31,9455	2,80157	312,33	2,68
32,4191	2,76171	208,46	1,79
33,2109	2,69766	178,84	1,53
34,5042	2,59945	264,9	2,27

На фиг. 1В показан график TG/DT образца формы I. С помощью TG показана потеря массы, составляющая приблизительно 1%, до плавления при приблизительно 250°C. После этого в процессе плавления потеря массы составляла 0,6%, а окончательная потеря массы 0,4% может наблюдаться вплоть до приблизительно 350°C. Эндотермическое явление было отмечено в следе DT с началом при приблизительно 259°C с пиком при приблизительно 266°C. В некоторых вариантах осуществления форма I характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 1%, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 250°C. В некоторых вариантах осуществления форма I характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью DT, с началом при приблизительно 259°C. В некоторых вариантах осуществления форма I характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью DT, с пиком при приблизительно 166°C. В некоторых вариантах осуществления форма I характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью DT, с началом при приблизительно 259°C и пиком при приблизительно 266°C. В некоторых вариантах осуществления потерю массы определяют с помощью термогравиметрического анализа. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ проводят по сути так, как показано в примере 1. В некоторых вариантах осуществления эндотермические явления рассчитывают с помощью дифференциального термического анализа. В некоторых вариантах осуществления дифференциальный термический анализ проводят по сути так, как показано в примере 1. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ и дифференциальный термический анализ проводят одновременно.

На фиг. 1С показаны изображения PLM формы I, восстановленной из метанола. PLM показывает, что материал является двулучепреломляющим с нерегулярной, лейстовидной морфологией. В некоторых вариантах осуществления форма I характеризуется двулучепреломляющим материалом с нерегулярной, лейстовидной морфологией.

Форма II соединения А может быть получена посредством кристаллизации из ряда растворителей. Например, форму II восстанавливали путем циклического изменения температуры от температуры окружающей среды (приблизительно 22°C) до 40°C при 4-часовых циклах в течение 72 часов из дихлорметана, а также из ацетона:воды (90:10 об./об.). Спектр XRPD формы II, восстановленной из дихлорметана, показан на фиг. 2А, полученный с использованием CuK α -излучения.

В некоторых вариантах осуществления данная заявка предусматривает способ получения формы II соединения А, как раскрыто в данном документе, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя. В некоторых вариантах

осуществления растворитель выбран из дихлорметана и смеси ацетона и воды. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь ацетона и воды. В некоторых вариантах осуществления отношение ацетона к воде составляет от приблизительно 85:15 (об./об.) до приблизительно 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления отношение ацетона к воде составляет от 85:15 (об./об.) до 95:5 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления отношение ацетона к воде составляет приблизительно 90:10 (об./об.). В некоторых вариантах осуществления водой является деионизованная вода.

В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD, показанными на фиг. 2А. Например, форма II может характеризоваться пиком XRPD при приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $17,5 \pm 0,2^{\circ}2\theta$, $17,5 \pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $17,5 \pm 0,0^{\circ}2\theta$). В некоторых вариантах осуществления форма II может дополнительно характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $9,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и/или приблизительно $18,1^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может дополнительно характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $12,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $19,1^{\circ}2\theta$ и/или приблизительно $19,6^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение).

В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $9,2^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $10,0^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $18,1^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $12,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $14,1^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $15,7^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; CuK α -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма II может характеризоваться

четырнадцать, пятнадцать или более пиков, которые изложены в таблице 2. Таблица 2.

Иллюстративные пики XRPD для формы II

Пол. [°2 θ]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Высота [число импульсов]	Отн. инт. [%]
4,3993	20,08591	4192,73	100
4,5887	19,25723	372,57	8,89
6,4181	13,77184	272,04	6,49
9,1631	9,65145	604,73	14,42
10,0415	8,80905	797,62	19,02
12,535	7,06175	219,78	5,24
14,0927	6,28453	207,37	4,95
15,696	5,64599	291,4	6,95
16,3475	5,42242	894,42	21,33
16,8563	5,25988	238,29	5,68
17,4614	5,07896	3465,15	82,65
18,1462	4,88879	566,6	13,51
19,0801	4,65157	382,68	9,13
19,6354	4,52126	297,66	7,1
20,1753	4,40146	257,13	6,13
21,0851	4,21355	452,44	10,79
21,9432	4,05069	498,72	11,89
22,364	3,97541	478,11	11,4
23,3958	3,80237	311,59	7,43
23,7066	3,75322	314,56	7,5
25,7619	3,45826	551,73	13,16
26,7945	3,32729	370,75	8,84
28,6273	3,1183	153,79	3,67
32,5932	2,74737	41,39	0,99
34,1544	2,62527	68,76	1,64

На фиг. 2В показан график TG/DT образца формы II. С помощью TG показана потеря массы, составляющая приблизительно 11% до приблизительно 85°C и дополнительная потеря массы на 2,4% до приблизительно 325°C. Предполагаемое эндотермическое явление можно увидеть в следе DT с пиком при приблизительно 212°C. В некоторых вариантах осуществления форма II характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 11% в диапазоне от приблизительно 25°C до

приблизительно 85°C. В некоторых вариантах осуществления форма II характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с пиком при приблизительно 212°C. В некоторых вариантах осуществления потерю массы определяют с помощью термогравиметрического анализа. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ проводят по сути так, как показано в примере 1. В некоторых вариантах осуществления эндотермические явления рассчитывают с помощью дифференциального термического анализа. В некоторых вариантах осуществления дифференциальный термический анализ проводят по сути так, как показано в примере 1. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ и дифференциальный термический анализ проводят одновременно.

На фиг. 2С показаны изображения PLM формы II, восстановленной из дихлорметана. PLM показывает, что материал является двулучепреломляющим с нерегулярной, иглоподобной морфологией. В некоторых вариантах осуществления форма II характеризуется двулучепреломляющим материалом с нерегулярной, иглоподобной морфологией.

Форма III соединения А может быть получена посредством кристаллизации из ряда растворителей. Например, форма III была восстановлена из ацетонитрила путем циклического изменения температуры от температуры окружающей среды (приблизительно 22°C) до 40°C при 4-часовых циклах в течение 72 часов. Спектр XRPD формы III, восстановленной из ацетонитрила, показан на фиг. 3А, полученный с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В некоторых вариантах осуществления данная заявка предусматривает способ получения формы III соединения А, как раскрыто в данном документе, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил.

В некоторых вариантах осуществления форма III может характеризоваться пиками XRPD, показанными на фиг. 3А. Например, в некоторых вариантах осуществления форма III может характеризоваться пиком XRPD при приблизительно $10,7^\circ 2\theta$ (например $10,7 \pm 0,2^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,1^\circ 2\theta$, $10,7 \pm 0,0^\circ 2\theta$). В некоторых вариантах осуществления форма III может дополнительно характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $8,8^\circ 2\theta$, приблизительно $11,2^\circ 2\theta$, приблизительно $16,5^\circ 2\theta$ и/или приблизительно $18,2^\circ 2\theta$ (например, $\pm 0,2^\circ 2\theta$, $\pm 0,1^\circ 2\theta$ или $\pm 0,0^\circ 2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма III может дополнительно характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $15,0^\circ 2\theta$ и/или приблизительно $17,8^\circ 2\theta$ (например, $\pm 0,2^\circ 2\theta$, $\pm 0,1^\circ 2\theta$ или $\pm 0,0^\circ 2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма III может дополнительно характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $12,2^\circ 2\theta$, приблизительно $12,8^\circ 2\theta$, приблизительно $16,1^\circ 2\theta$, приблизительно $18,6^\circ 2\theta$, приблизительно $19,0^\circ 2\theta$ и/или приблизительно $19,6^\circ 2\theta$ (например, $\pm 0,2^\circ 2\theta$, $\pm 0,1^\circ 2\theta$ или $\pm 0,0^\circ 2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение).

В некоторых вариантах осуществления форма III может характеризоваться пиками

приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $19,0^{\circ}2\theta$ и приблизительно $19,6^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма III может характеризоваться одиннадцатью пиками XRPD, выбранными из приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $19,0^{\circ}2\theta$ и приблизительно $19,6^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма III может характеризоваться двенадцатью пиками XRPD, выбранными из приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $19,0^{\circ}2\theta$ и приблизительно $19,6^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма III может характеризоваться тринадцатью пиками XRPD, выбранными из приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $12,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,1^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,6^{\circ}2\theta$, приблизительно $19,0^{\circ}2\theta$ и приблизительно $19,6^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение).

В некоторых вариантах осуществления форма III может иметь один, два, три, четыре, пять, шесть, семь, восемь, девять, десять, одиннадцать, двенадцать, тринадцать или более пиков, которые изложены в таблице 3.

Таблица 3. Иллюстративные пики XRPD для формы III

Пол. [$^{\circ}2\theta$]	Межплоскостное расстояние d [\AA]	Высота [число импульсов]	Отн. инт. [%]
5,4531	16,20675	101,07	5,09
8,1336	10,87066	104,5	5,26
8,8352	10,00885	1474,81	74,3
10,7102	8,2605	1984,99	100
11,2451	7,86873	1213,42	61,13
12,2482	7,2265	272,28	13,72
12,7621	6,93663	233,09	11,74
13,9002	6,37112	70,06	3,53
14,9619	5,92133	870,45	43,85

16,107	5,50285	382,6	19,27
16,4976	5,37343	1251,27	63,04
17,5241	5,06091	475,29	23,94
17,8427	4,97127	777,87	39,19
18,1792	4,88001	1488,7	75
18,5927	4,7724	282,06	14,21
19,046	4,65982	453,18	22,83
19,5738	4,53535	307,85	15,51
20,9935	4,23174	436,51	21,99
21,5081	4,13164	161,13	8,12
21,8598	4,06596	171,47	8,64
22,5492	3,94318	483,91	24,38
22,8843	3,88619	370,11	18,65
23,6552	3,76127	129,27	6,51
24,3132	3,66094	181,79	9,16
25,7288	3,46264	205,87	10,37
26,5503	3,35734	139,43	7,02
27,972	3,18984	249,58	12,57
28,3766	3,14528	133,45	6,72
28,9584	3,08339	140,89	7,1
29,8684	2,99149	167,81	8,45
32,4751	2,75709	74,69	3,76

На фиг. 3В показан график TG/DT образца формы III. С помощью TG показана потеря массы, составляющая приблизительно 3,7%, до приблизительно 75°C, дополнительная потеря массы, составляющая 4,7%, до приблизительно 160°C и конечная потеря массы, составляющая 0,6%, до 350°C. Небольшое, обширное эндотермическое явление было отмечено в DT с началом при приблизительно 196°C с пиком при приблизительно 204°C. В некоторых вариантах осуществления форма III характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 3,7%, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 75°C. В некоторых вариантах осуществления форма III дополнительно характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 4,7%, в диапазоне от приблизительно 75°C до приблизительно 160°C. В некоторых вариантах осуществления форма III дополнительно характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 0,6%, в диапазоне от приблизительно 160°C до приблизительно 350°C. В некоторых вариантах осуществления форма III характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью DT, с началом при приблизительно 196°C. В некоторых вариантах

осуществления форма III характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с пиком при приблизительно 204°C . В некоторых вариантах осуществления форма III характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с началом при приблизительно 196°C и пиком при приблизительно 204°C . В некоторых вариантах осуществления потерю массы определяют с помощью термогравиметрического анализа. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ проводят по сути так, как показано в примере 1. В некоторых вариантах осуществления эндотермические явления рассчитывают с помощью дифференциального термического анализа. В некоторых вариантах осуществления дифференциальный термический анализ проводят по сути так, как показано в примере 1. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ и дифференциальный термический анализ проводят одновременно.

На фиг. 3С показаны изображения PLM формы III, восстановленной из ацетонитрила. PLM показывает, что материал является двулучепреломляющим с нерегулярной, лейстовидной морфологией. В некоторых вариантах осуществления форма III характеризуется двулучепреломляющим материалом с нерегулярной, лейстовидной морфологией.

Форма IV соединения А может быть получена посредством кристаллизации при ряде условий. Например, форму IV восстанавливали из дихлорметана/метанола (25:75 об./об.) при добавлении в качестве антирастворителя трет-бутилметилового эфира и из дихлорметана/метанола (25:75 об./об.) при мгновенном охлаждении при $2-8^{\circ}\text{C}$. Спектр XRPD формы IV, восстановленной из дихлорметана/метанола (25:75) после мгновенного охлаждения, показан на фиг. 4А, полученный с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

В некоторых вариантах осуществления данная заявка предусматривает способ получения формы IV соединения А, как раскрыто в данном документе, включающий мгновенное охлаждение соединения А из растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ получения формы IV полиморфа соединения А, включающий добавление антирастворителя к раствору соединения А из растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель предусматривает смесь дихлорметана и метанола. В некоторых вариантах осуществления антирастворитель представляет собой трет-бутилметилэфир.

В некоторых вариантах осуществления форма IV может характеризоваться пиками XRPD, показанными на фиг. 4А. Например, в некоторых вариантах осуществления форма IV может характеризоваться пиком XRPD при приблизительно $10,5^{\circ}2\theta$ (например $10,5 \pm 0,2^{\circ}2\theta$, $10,5 \pm 0,1^{\circ}2\theta$, $10,5 \pm 0,0^{\circ}2\theta$). В некоторых вариантах осуществления форма IV может дополнительно характеризоваться пиками XRPD при приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$ и/или приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма IV может дополнительно характеризоваться

форма IV может характеризоваться четырьмя пиками XRPD, выбранными из приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма IV может характеризоваться пятью пиками XRPD, выбранными из приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма IV может характеризоваться шестью пиками XRPD, выбранными из приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение). В некоторых вариантах осуществления форма IV может характеризоваться семью пиками XRPD, выбранными из приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$ (например, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, $\pm 0,1^{\circ}2\theta$ или $\pm 0,0^{\circ}2\theta$; $\text{CuK}\alpha$ -излучение).

В некоторых вариантах осуществления форма IV может иметь один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или более пиков, которые изложены в таблице 4.

Таблица 4. Иллюстративные пики XRPD для формы IV

Пол. [$^{\circ}2\theta$]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Высота [число импульсов]	Отн. инт. [%]
10,5178	8,41116	304,56	93,44
10,9677	8,06049	90,46	27,75
11,536	7,67099	174,66	53,58
12,067	7,32848	57,24	17,56
12,8578	6,88519	87,63	26,89
14,2011	6,23162	153,19	47
14,5487	6,08856	304,24	93,34
15,1581	5,84513	169,85	52,11
16,2505	5,45459	212,18	65,1
16,4646	5,37969	141,31	43,35
16,9005	5,24625	325,95	100
17,1436	5,16811	168,19	51,6
17,5963	5,03616	190,98	58,59
17,802	4,98255	275,09	84,4
18,243	4,85906	183,29	56,23
19,1699	4,62997	135,3	41,51

21,1341	4,20391	161,35	49,5
21,4441	4,14039	74,71	22,92
22,1661	4,01046	124,88	38,31
23,1962	3,83463	95,81	29,39
23,9339	3,71502	35,94	11,03
26,8492	3,32063	121,82	37,37
27,6242	3,22921	36,96	11,34
29,0165	3,07735	26,3	8,07

На фиг. 4В показан график TG/DT образца формы IV. С помощью TG показана потеря массы, составляющая приблизительно 3,1%, до приблизительно 350°C. Небольшое, обширное эндотермическое явление было отмечено при DT с началом при приблизительно 196°C с пиком при приблизительно 213°C. В некоторых вариантах осуществления форма IV характеризуется потерей массы, составляющей приблизительно 3,1%, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 350°C. В некоторых вариантах осуществления форма IV характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью DT, с началом при приблизительно 196°C. В некоторых вариантах осуществления форма IV характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью DT, с пиком при приблизительно 213°C. В некоторых вариантах осуществления форма IV характеризуется эндотермическим явлением, как измерено с помощью DT, с началом при приблизительно 196°C и пиком при приблизительно 213°C. В некоторых вариантах осуществления потерю массы определяют с помощью термогравиметрического анализа. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ проводят по сути так, как показано в примере 1. В некоторых вариантах осуществления эндотермические явления рассчитывают с помощью дифференциального термического анализа. В некоторых вариантах осуществления дифференциальный термический анализ проводят по сути так, как показано в примере 1. В некоторых вариантах осуществления термогравиметрический анализ и дифференциальный термический анализ проводят одновременно.

На фиг. 4С показаны изображения PLM формы IV, восстановленной из дихлорметана:метанола (25:75 об./об.). PLM показывает, что материал является двулучепреломляющим с нерегулярной, лейстовидной морфологией. В некоторых вариантах осуществления форма III характеризуется двулучепреломляющим материалом с нерегулярной, лейстовидной морфологией.

Полиморф по настоящему изобретению может быть использован различными путями. В некоторых вариантах осуществления полиморф соединения А служит в качестве удобной формы для хранения (например, для хранения без тары), пригодной для получения аморфной формы соединения А. В некоторых вариантах осуществления полиморф соединения А может быть дополнительно использован при получении фармацевтических композиций по настоящему изобретению или готовой лекарственной

формы, включая, например, таблетки или капсулы. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма соединения А может быть дополнительно использована при получении фармацевтических композиций по настоящему изобретению или готовой лекарственной формы, включая, например, таблетки или капсулы.

В некоторых вариантах осуществления форма хранения без тары соединения А представляет собой по сути полиморф формы I.

В некоторых вариантах осуществления форма хранения без тары соединения А представляет собой по сути полиморф формы II.

В некоторых вариантах осуществления форма хранения без тары соединения А представляет собой по сути полиморф формы III.

В некоторых вариантах осуществления форма хранения без тары соединения А представляет собой по сути полиморф формы IV.

Аморфные формы

Данная заявка дополнительно предусматривает аморфную форму соединения А.

В некоторых вариантах осуществления форма хранения без тары соединения А представляет собой по сути аморфную форму соединения А.

В некоторых вариантах осуществления аморфную форму соединения А, полученную, как описано в данном документе, используют при получении одной или более фармацевтических композиций или лекарственных форм по настоящему изобретению, например, таблеток или капсул, содержащих соединение А

Терапевтические композиции

Эта заявка дополнительно предусматривает фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество по меньшей мере одной кристаллической и/или аморфной формы соединения А, как описано в данном документе, в комбинации с диспергирующим средством, носителем, добавкой или другим фармацевтическим вспомогательным веществом или их комбинацией. Заявка дополнительно предусматривает фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество аморфной формы соединения А, как описано в данном документе, в комбинации с диспергирующим средством, носителем, добавкой или другим фармацевтическим вспомогательным веществом или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления диспергирующее средство представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC). В некоторых вариантах осуществления добавка представляет собой D- α -токоферилполиэтиленгликольсукцинат (витамин Е TPGS или TPGS).

Соединение А, либо по сути в кристаллической форме, либо в аморфной форме по настоящему изобретению, как описано в данном документе, может, в соответствии с раскрытием, быть введено в фармацевтической композиции пациенту или субъекту в разовой или разделенной дозах. Фармацевтическую композицию можно вводить перорально, парентерально, путем вдыхания, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально, трансдермально, сублингвально, введением с помощью

суппозитория или с помощью имплантированного резервуара. Применяемый в данном документе термин «парентеральный» включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, интрасиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутripеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно фармацевтическая композиция вводится перорально.

Таблетки для перорального применения, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, можно применять для увеличения биодоступности соединений при введении пероральным путем. Наиболее эффективная лекарственная форма будет зависеть от фармакокинетики конкретной выбранной кристаллической и/или аморфной формы, а также тяжести подвергаемого лечению заболевания и/или состояния у пациента. Можно применять введение соединения А в соответствии с настоящим изобретением в виде спрея, распылителя или аэрозоля для интраназального, интратрахеального, внутриглазного или пульмонального введения. Таким образом, настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество кристаллической формы и/или аморфной формы соединения А или их комбинации, как описано в данном документе, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или вспомогательным веществом. Соединение А можно вводить в формах с немедленным высвобождением, замедленным высвобождением или контролируемым высвобождением. Формы с замедленным или контролируемым высвобождением предпочтительно вводят перорально, но альтернативно их можно вводить в суппозиторной, трансдермальной или другой форме для местного применения. Внутримышечные инъекции, например, в липосомальной форме, можно применять для контроля (например, замедления) высвобождения соединения А в месте инъекции.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно составлять традиционным способом с применением одного или более фармацевтически приемлемых носителей, а также их можно вводить в виде составов с контролируемым высвобождением. Фармацевтически приемлемые носители, которые можно применять в данных фармацевтических композициях, включают без ограничения иониты, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как проламинсульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

Стерильные формы фармацевтических композиций для введения путем инъекции, описанных в данном документе, могут представлять собой водные или маслянистые суспензии. Данные суспензии можно составлять в соответствии с методиками, известными из уровня техники, в свете настоящего изобретения, с применением

подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильная форма для введения путем инъекции может представлять собой стерильные раствор или суспензию для введения путем инъекции в нетоксичных разбавителе или растворителе, приемлемых для парентерального введения, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами-носителями и растворителями, которые можно использовать, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия, среди прочего. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используются в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для данной цели можно использовать любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды, среди прочего. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, и их производные, представляющие собой глицериды, являются применимыми для получения препаратов для введения путем инъекции, также как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно в их полиоксиэтилированных вариантах. Данные масляные растворы или суспензии могут содержать разбавитель или диспергирующее средство, представляющее собой длинноцепочечный спирт, такой как указанный в фармакопее Швейцарии или подобный спирт.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального введения, в том числе без ограничения в капсулах, таблетках, водных суспензиях или растворах. В случае таблеток для перорального применения общепринятые носители включают лактозу и кукурузный крахмал, среди прочего. Также, как правило, добавляют смазывающие средства, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул применимые разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал, среди прочего. Если для перорального применения требуются водные суспензии, то активный ингредиент может быть объединен с одним или более эмульгирующими и суспендирующими средствами. При необходимости также можно добавлять определенные буферы, подсластители, ароматизаторы и/или красящие средства.

В качестве альтернативы, фармацевтические композиции, описанные в данном документе, можно вводить в форме суппозитория или клизмы для ректального введения, либо для местного введения в нижний отдел кишечного тракта, либо для системной абсорбции и лечения. Такие суппозитории можно получать, в свете настоящего изобретения, путем смешивания соединения А, либо по сути в кристаллической форме, либо по сути в аморфной форме с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым или полутвердым при комнатной температуре, но жидким при температуре в прямой кишке, таким образом, плавясь в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вспомогательные вещества могут включать масло какао, пчелиный воск, полиэтиленгликоли и их комбинации.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также можно

вводить местно. Например, в одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение А в кристаллической форме, такой как форма I, форма II, форма III или форма IV, или в аморфной форме, и приспособленной для местного применения, такой как, например, бальзам, мазь, лосьон, эмульсия или жидкость для местного применения.

Для видов местного применения фармацевтические композиции можно составлять в форме подходящей мази, содержащей активный компонент (т. е. соединение А), суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения включают без ограничения минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, соединение, представляющее собой пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду.

В качестве альтернативы, фармацевтические композиции можно составлять в форме подходящего лосьона или крема, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают без ограничения минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

В качестве альтернативы, фармацевтический состав по настоящему изобретению может быть доставлен с помощью трансдермального пластыря, который необходимо носить по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 дней. В одном варианте осуществления трансдермальный пластырь представляет собой резервуарный пластырь. В другом варианте трансдермальный пластырь представляет собой адгезивный пластырь с лекарственным средством. Трансдермальный пластырь по настоящему изобретению может также содержать один или более усилителей абсорбции.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции можно составлять в виде тонкодисперсных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с доведенным значением рН или предпочтительно в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с доведенным значением рН с консервантом, таким как хлорид бензалкония, или без него. В качестве альтернативы, для путей офтальмологического применения фармацевтические композиции можно составлять в форме мази, например, с вазелином.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, также можно вводить с помощью назального аэрозоля или посредством ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, известными в области фармацевтического составления в свете настоящего изобретения, и их можно получать в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих средств.

Количество соединения в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может быть объединено с материалами-носителями или вспомогательными

веществами с получением единых лекарственных форм, которые будут варьироваться в зависимости от организма и заболевания, подлежащих лечению, а также конкретного способа введения. Предпочтительно, единая лекарственная форма будет составлена таким образом, чтобы содержать от приблизительно 0,05 миллиграмма до приблизительно 750 миллиграмм, более предпочтительно от приблизительно 1 миллиграмма до приблизительно 600 миллиграмм и еще более предпочтительно от приблизительно 10 миллиграмм до приблизительно 500 миллиграмм активного ингредиента, в отдельности или в комбинации с по меньшей мере одним другим терапевтически активным соединением. В некоторых вариантах осуществления другое терапевтически активное соединение представляет собой противораковое средство. Полиморф (кристаллическую форму) и/или аморфную форму соединения А или его фармацевтическую композицию удобно вводить в любой подходящей стандартной лекарственной форме, в том числе без ограничения лекарственной форме, содержащей менее 1 мг, от 1 мг до 3000 мг, предпочтительно от 5 до 500 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. Доза для перорального введения, составляющая приблизительно 25-250 мг, может быть подходящей дозой.

Следует понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от различных факторов, включая тяжесть конкретного заболевания или состояния, подлежащего лечению, активность и биодоступность соединения А в конкретной лекарственной форме, возраст, вес, состояние здоровья и пол пациента, скорость метаболизма и выведения активного соединения или его метаболитов, а также мнение лечащего врача, среди прочих факторов.

Пациента или субъекта, нуждающегося в терапии с использованием фармацевтической композиции в соответствии с описанными в данном документе способами, можно лечить путем введения пациенту (субъекту) терапевтически эффективного количества такой композиции.

Активное соединение включено в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для доставки пациенту терапевтически эффективного количества для требуемого показания, не вызывая неподходящих неблагоприятных эффектов у пациента, получающего лечение. В некоторых вариантах осуществления доза активного соединения для всех перечисленных в данном документе состояний находится в диапазоне от приблизительно 10 нг/кг до 300 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 100 мг/кг в день, чаще от 0,5 до приблизительно 25 мг на килограмм веса тела реципиента/пациента в день.

Активный ингредиент предпочтительно вводят для достижения максимальных концентраций активного соединения в плазме крови, составляющих приблизительно 0,00001-30 мМ, предпочтительно приблизительно 0,1-30 мкМ. Этого можно достичь, например, путем перорального введения таблетки или капсулы или внутривенного введения раствора или состава активного ингредиента.

Концентрация активного соединения в составе лекарственного средства будет зависеть от значений скорости абсорбции, распределения, инактивации и выведения

лекарственного средства, а также от других факторов, известных специалистам в данной области техники. Следует отметить, что величины дозы также будут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, подлежащего облегчению. Также следует понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным мнением специалиста, осуществляющего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентраций, изложенные в данном документе, являются исключительно иллюстративными и не предназначены для ограничения объема заявляемой композиции или ее применения на практике. Активный ингредиент можно вводить весь за один раз или можно разделить на несколько меньших доз для введения с выбранными интервалами времени.

Композиции для перорального применения обычно будут содержать инертный разбавитель или съедобный носитель. Они могут быть заключены в желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки. С целью перорального терапевтического введения активное соединение можно объединять со вспомогательными веществами и применять в форме таблеток, пастилок или капсул. Фармацевтически совместимые связывающие средства и/или вспомогательные материалы можно включать как часть композиции.

Таблетки, пилюли, капсулы, пастилки и т. п. могут содержать любой из следующих ингредиентов или соединения подобного происхождения: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза, диспергирующее средство, такое как альгиновая кислота, Primogel или кукурузный крахмал; буфер; смазывающее средство, такое как стеарат магния; вещество, способствующее скольжению, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или ароматизирующее средство, такое как мята перечная, метилсалицилат или ароматизатор с запахом апельсина. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, то она может содержать, в дополнение к материалу вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как жирное масло. Кроме того, стандартные лекарственные формы могут содержать другие различные материалы, которые изменяют физическую форму лекарственной формы, например, покрытия из сахара, шеллака или кишечнорастворимых средств.

Активный полиморф и/или аморфную форму соединения А или его композицию можно вводить в виде компонента настойки, суспензии, сиропа, облатки, жевательной резинки или т. п. Сироп может содержать, в дополнение к активным соединениям, подсластитель, такой как сахароза, и определенные консерванты, красители и красящие средства, а также вкусоароматические добавки.

Активный полиморф и/или аморфную форму соединения А или его композицию также можно смешивать с другими активными материалами, которые не влияют отрицательно на необходимое действие, или с материалами, которые дополняют необходимое действие, такими как противораковые средства, среди прочих. В определенных аспектах настоящего изобретения одно или более соединений, полиморфов

и/или аморфных форм в соответствии с настоящим изобретением вводят совместно с другим биологически активным средством, таким как другое противораковое средство или средство, способствующее заживлению ран.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного, подкожного или местного применения, могут включать следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекций, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие вещества, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и вещества для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Препарат для парентерального введения может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или многодозовые флаконы, изготовленные из стекла или пластика.

При введении внутривенно носители могут включать физиологический солевой раствор или фосфатно-солевой буферный раствор (PBS).

В одном варианте осуществления активное соединение, полиморф и/или аморфные формы получают с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого выведения из организма, такими как состав с контролируемым высвобождением, в том числе имплантаты и микроинкапсулированные системы доставки. Можно применять биоразлагаемые биосовместимые полимеры, такие как этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, сложные полиортоэфир и полимолочная кислота. Способы получения таких составов будут очевидны специалистам в данной области техники.

Терапевтические способы

В дополнительном аспекте в описании представлены терапевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество полиморфа и/или аморфной формы соединения А или его фармацевтической композиции, как описано в данном документе, и фармацевтически приемлемого носителя. Терапевтические композиции по настоящему изобретению модулируют разрушение белка у пациента или субъекта, например, у животного, такого как человек, и их можно применять для лечения или облегчения болезненных состояний или состояний, которые причинно связаны с разрушением белка.

Применяемые в данном документе термины «лечить», «осуществлять лечение» и «лечение» и т. д. относятся к любому действию, обеспечивающему пользу для пациента, которому могут вводить активное соединение, полиморф и/или аморфные формы, в том числе лечению любого болезненного состояния или состояния, которое причинно связано (например, модулировано) с ER, включая один или более его симптомов. Болезненные состояния или состояния, в том числе рак молочной железы, рак матки, рак яичников и/или эндометриоз, которые можно лечить с применением соединений, полиморфов, аморфных форм и/или фармацевтических композиций в соответствии с настоящим

изобретением, изложены в данном документе выше.

В описании представлены терапевтические фармацевтические композиции, описанные в данном документе, для обеспечения разрушения ER для лечения или облегчения заболевания, например рака. В определенных дополнительных вариантах осуществления заболевание представляет собой рак молочной железы, рак матки, рак яичников, рак эндометрия или эндометриоз. Таким образом, в другом аспекте в описании предусмотрен способ убиквитинирования/разрушения ER в клетке. В определенных вариантах осуществления способ включает введение бифункционального соединения, соединения А, как описано в данном документе, или его полиморфной и/или аморфной формы, таким образом, что убиквитинирование ER будет происходить при размещении вблизи убиквитинлигазы, что будет приводить к убиквитинированию и последующему разрушению белка-мишени через протеасомный путь, что обеспечивает контроль (т. е. снижение) уровней белка ER. Контроль уровней ER, предоставляемый с помощью настоящего изобретения, обеспечивает лечение болезненного состояния, состояния или симптома, что причинно связаны с ER, посредством снижения уровня ER в клетках пациента. В определенных вариантах осуществления способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения А, описанного в данном документе, необязательно включающего одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ (например, диспергирующее средство, носитель, смазывающее вещество), необязательно включая другое биологически активное средство и их комбинации.

В дополнительных вариантах осуществления в описании предусмотрены способы лечения или облегчения заболевания, нарушения или их симптома у субъекта или пациента, например, у животного, такого как человек, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, композиции, содержащей эффективное количество, например, терапевтически эффективное количество, соединения А, описанного в данном документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (например, диспергирующее средство, носитель, смазывающее вещество), другое биологически активное средство или их комбинацию, где композиция является эффективной для лечения или облегчения заболевания или нарушения или их симптома у субъекта.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способ лечения нуждающегося в этом пациента-человека с болезненным состоянием, состоянием или симптомом, что причинно связаны с белком ER, где разрушение белка ER оказывает терапевтический эффект у пациента, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения А по настоящему изобретению необязательно в комбинации с другим биологически активным средством. Болезненное состояние, состояние или симптом могут быть вызваны экспрессией или сверхэкспрессией белка ER.

Термин «болезненное состояние, состояние или симптом» используется для описания любого болезненного состояния, состояния или симптома, причинно связанных

с активностью, гиперактивностью, экспрессией или сверхэкспрессией белка (например, количество ER, экспрессируемого у пациента, является повышенным), при этом целенаправленное разрушение белка у пациента обеспечивает благоприятную терапию или облегчение болезненного состояния, состояния или симптома у пациента. В определенных случаях болезненное состояние или состояние можно ослабить, смягчить или облегчить. В других случаях болезненное состояние, состояние или симптом могут быть обращены или излечены.

Термины «неоплазия» и «рак», используемые в данном описании, относятся к патологическому процессу, который приводит к образованию и росту ракового или злокачественного новообразования, т. е. аномальной ткани, которая растет посредством клеточной пролиферации, часто более быстро, чем нормальная ткань, и продолжает расти после прекращения действия стимулов, которые инициировали новый рост. Злокачественные новообразования демонстрируют частичное или полное отсутствие структурной организации и функциональной координации с нормальной тканью, и большинство из них распространяются в окружающие ткани, метастазируют в несколько мест и вероятно вернуться вновь после попытки удаления и обусловят смерть пациента, если их не лечить должным образом. Применяемый в данном документе термин «неоплазия» используют для описания любых и всех раковых болезненных состояний, и он включает или охватывает патологический процесс, ассоциированный со злокачественными гематогенными, асцитическими и солидными опухолями. Иллюстративные виды рака, которые можно лечить с помощью полиморфов соединений и/или аморфных форм, либо в отдельности, либо в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противораковым средством, включают плоскоклеточную карциному, базальноклеточную карциному, аденокарциному, виды гепатоцеллюлярной карциномы и виды почечноклеточной карциномы, рак мочевого пузыря, колоректальный рак, рак молочной железы, шейки матки, эндометрия, толстой кишки, пищевода, головы, почки, печени, легкого, шеи, яичника, поджелудочной железы, предстательной железы и желудка; виды лейкоза; виды доброкачественной и злокачественной лимфомы, в частности лимфому Беркитта и неходжкинскую лимфому; виды доброкачественной и злокачественной меланомы; миелопролиферативные заболевания; виды саркомы, в том числе саркому Юинга, гемангиосаркому, саркому Капоши, липосаркому, виды миосаркомы, периферическую нейроэпителиому, синовиальную саркому, виды глиомы, виды астроцитомы, виды олигодендроглиомы, виды эпендимомы, виды глиобластомы, виды нейробластомы, виды ганглионевромы, виды ганглиоглиомы, виды медуллобластомы, опухоли клеток шишковидного тела, виды менингиомы, виды менингеальной саркомы, виды нейрофибромы и виды шванномы; колоректальный рак, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак матки, рак легкого, рак яичников, рак яичка, рак щитовидной железы, астроцитому, рак пищевода, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак печени, рак толстой кишки, меланому; карциносаркому, болезнь Ходжкина, опухоль Вильмса и виды тератокарциномы.

Дополнительные виды рака, которые можно лечить с применением соединений в соответствии с настоящим изобретением, включают, например, Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз (Т-ALL), Т-клеточную лимфобластную лимфому (Т-LL), периферическую Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз у взрослых, ALL из пре-В-клеток, виды лимфомы из пре-В-клеток, В-крупноклеточную лимфому, лимфому Беркитта, В-клеточный ALL, ALL, положительный по филадельфийской хромосоме, и CML, положительный по филадельфийской хромосоме. В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые можно лечить с помощью соединения, полиморфов и/или аморфных форм по настоящему изобретению, либо в отдельности, либо в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным противораковым средством, включают рак молочной железы, рак яичников, рак эндометрия или рак матки.

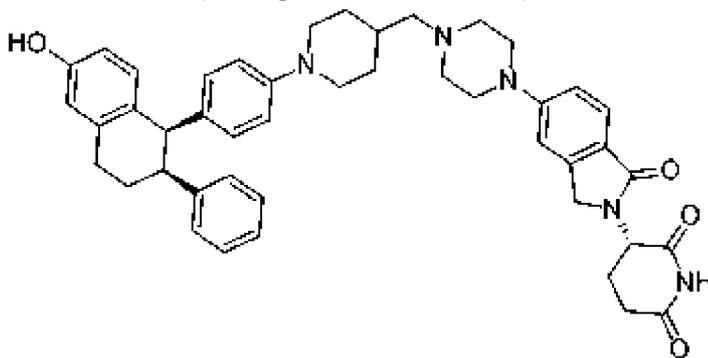
Контроль уровня белка

Настоящее изобретение также предусматривает способы контроля (например, снижения) уровней белка в клетке. Это основано на применении соединения А или его полиморфа или аморфной формы, как описано в данном документе, что приводит к целенаправленному убиквитинированию белка ER и его протеасомному разрушению, приводя контролю (т. е. снижению) количества белка ER в клетках биологической системы или субъекта или пациента, например, для получения конкретной терапевтической пользы.

Варианты осуществления

Аспекты по настоящему изобретению дополнительно описаны со ссылкой на следующие пронумерованные варианты осуществления.

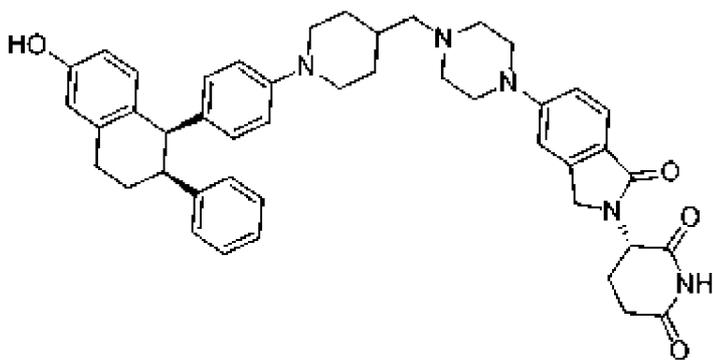
Вариант осуществления 1. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



(Соединение А),

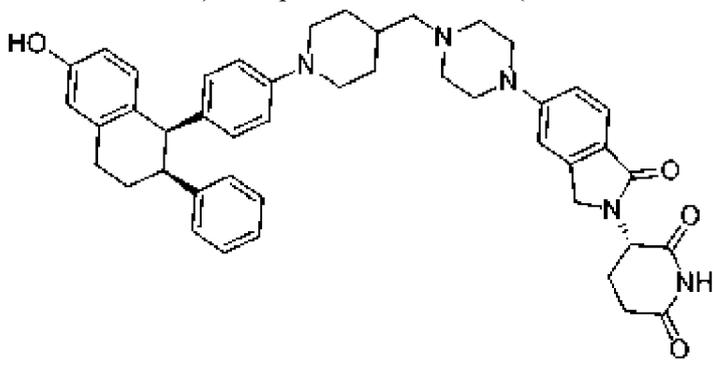
характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $13,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,9^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 2. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



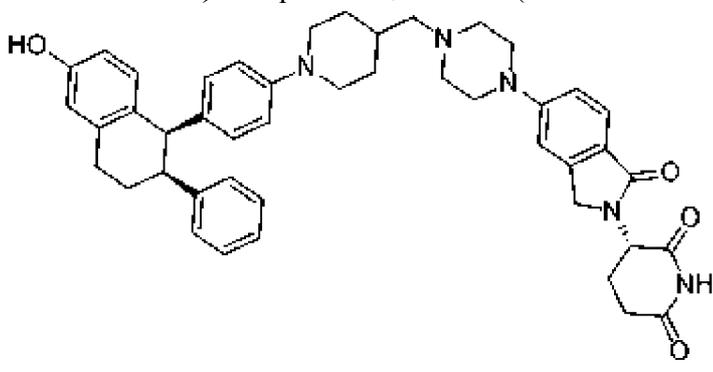
характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $13,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,4^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,9^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 3. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $13,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,2^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,9^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

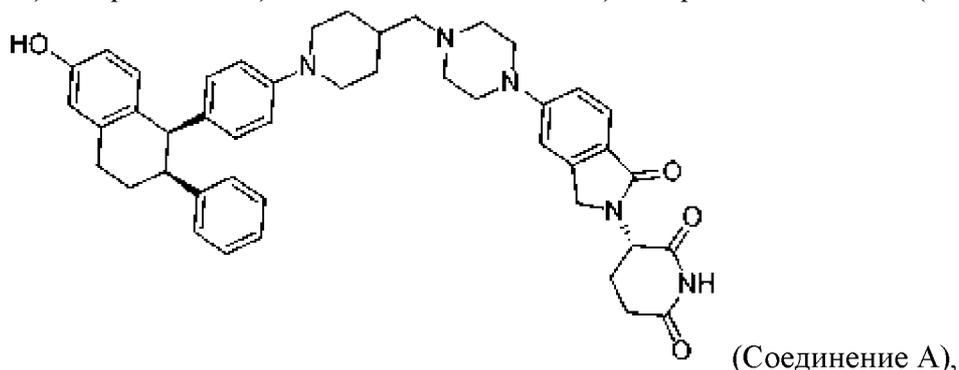
Вариант осуществления 4. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $13,9^{\circ}2\theta$, приблизительно $17,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $20,9^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 5. Полиморф (обозначенный как форма I) (S)-3-(5-(4-((1-(4-

((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $13,9^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,9^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 6. Полиморф по варианту осуществления 1, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик при приблизительно $16,4^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 7. Полиморф по варианту осуществления 1, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно $16,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $20,9^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 8. Полиморф по варианту осуществления 1, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $16,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,4^{\circ}2\theta$, приблизительно $18,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $20,9^{\circ}2\theta$, с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 9. Полиморф по любому из вариантов осуществления 1-8, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно $13,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,3^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,8^{\circ}2\theta$, с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

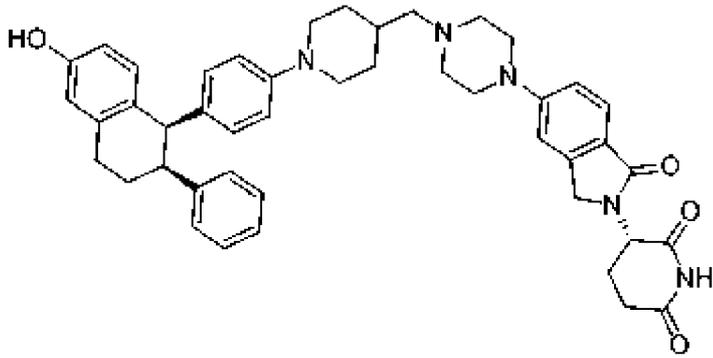
Вариант осуществления 10. Полиморф по любому из вариантов осуществления 1-9, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $13,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,3^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,8^{\circ}2\theta$, с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 11. Полиморф по любому из вариантов осуществления 1-10, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути подобной той, что представлена на фиг. 1А.

Вариант осуществления 12. Полиморф по любому из вариантов осуществления 1-11, дополнительно характеризующийся эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с началом при приблизительно 259°C и пиком при приблизительно 266°C .

Вариант осуществления 13. Полиморф по любому из вариантов осуществления 1-12, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью TG, составляющей приблизительно 1%, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 250°C.

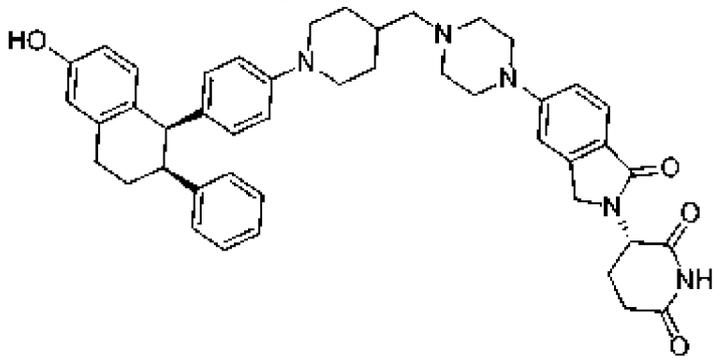
Вариант осуществления 14. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



(Соединение А),

характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,0^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

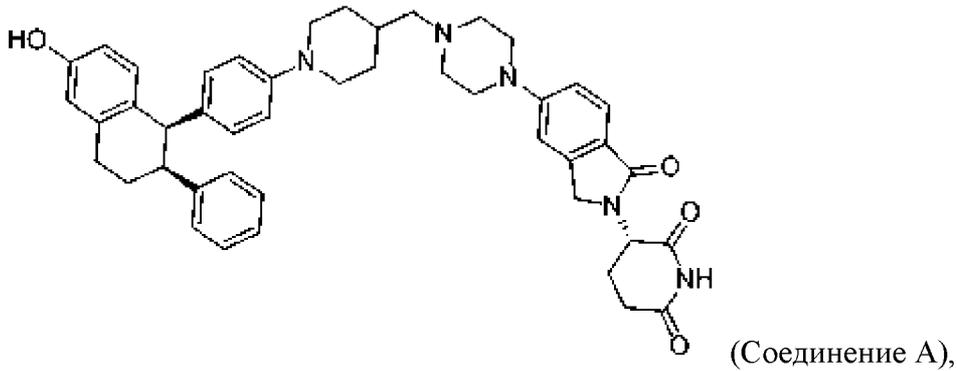
Вариант осуществления 15. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



(Соединение А),

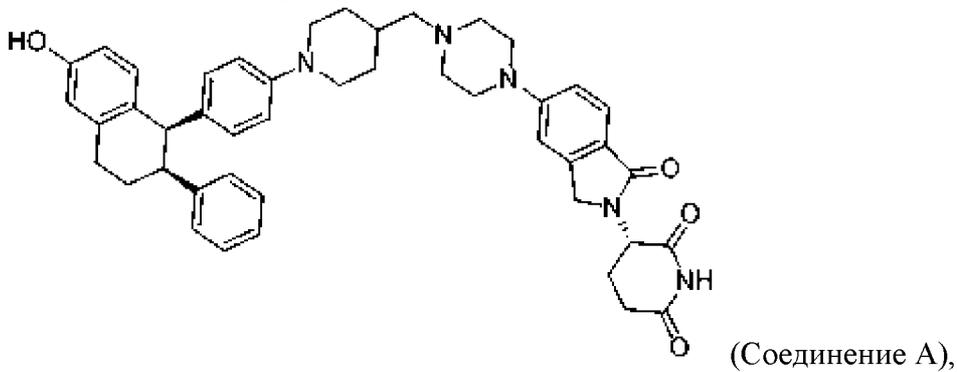
характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 16. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



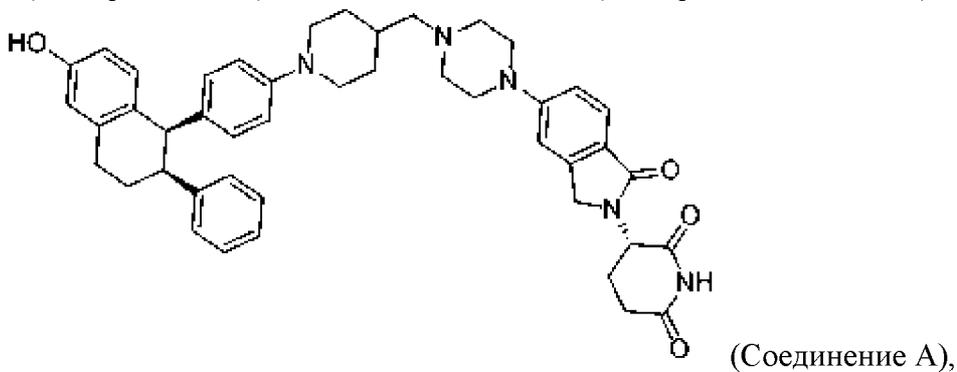
характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $9,2^\circ 2\theta$, приблизительно $16,3^\circ 2\theta$ и приблизительно $17,5^\circ 2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 17. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $16,3^\circ 2\theta$, приблизительно $17,5^\circ 2\theta$ и приблизительно $18,1^\circ 2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 18. Полиморф (обозначенный как форма II) (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,0^\circ 2\theta$ и приблизительно $17,5^\circ 2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 19. Полиморф по варианту осуществления 14 или 18,

дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик при приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 20. Полиморф по любому из вариантов осуществления 14-19, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно $9,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $18,1^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

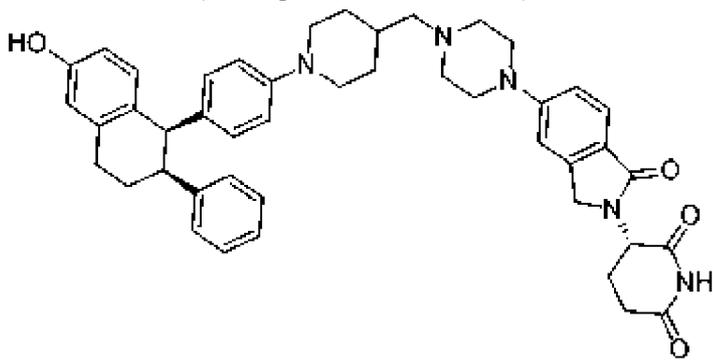
Вариант осуществления 21. Полиморф по любому из вариантов осуществления 14-20, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $9,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $18,1^{\circ}2\theta$, с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 22. Полиморф по любому из вариантов осуществления 14-21, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути подобной той, что представлена на фиг. 2А.

Вариант осуществления 23. Полиморф по любому из вариантов осуществления 14-22, дополнительно характеризующийся эндотермическим явлением, как измерено с помощью DТ, с пиком при приблизительно 212°C .

Вариант осуществления 24. Полиморф по любому из вариантов осуществления 14-23, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью TG, составляющей приблизительно 11%, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 85°C .

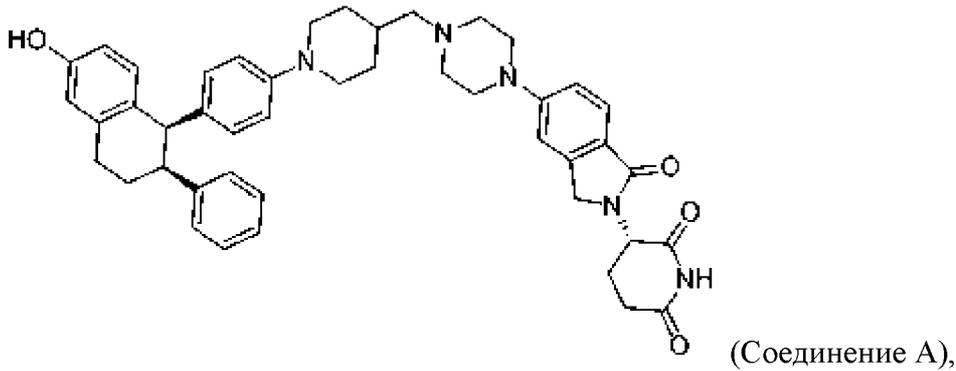
Вариант осуществления 25. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



(Соединение А),

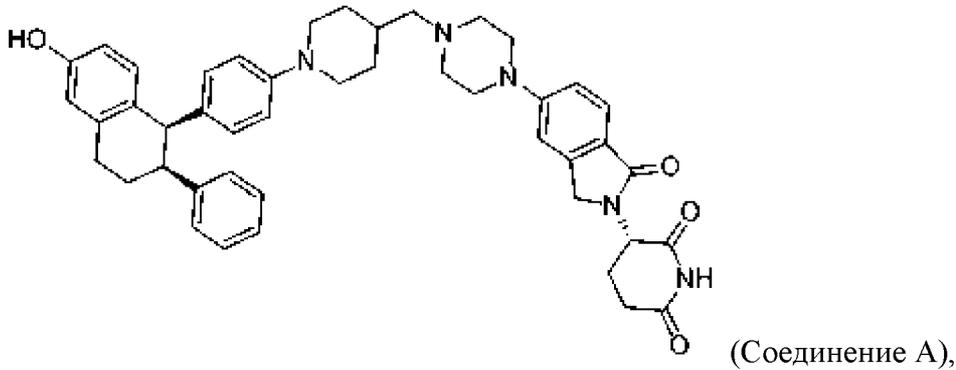
характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$ и $18,2^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 26. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



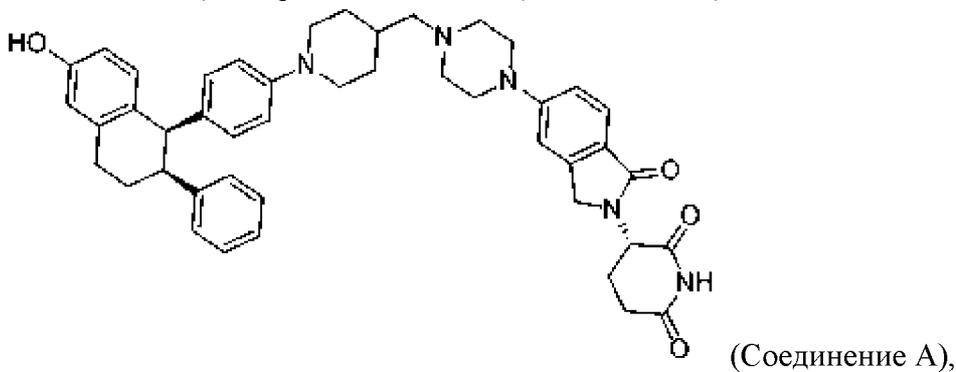
характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$ и приблизительно $18,2^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 27. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$ и $18,2^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

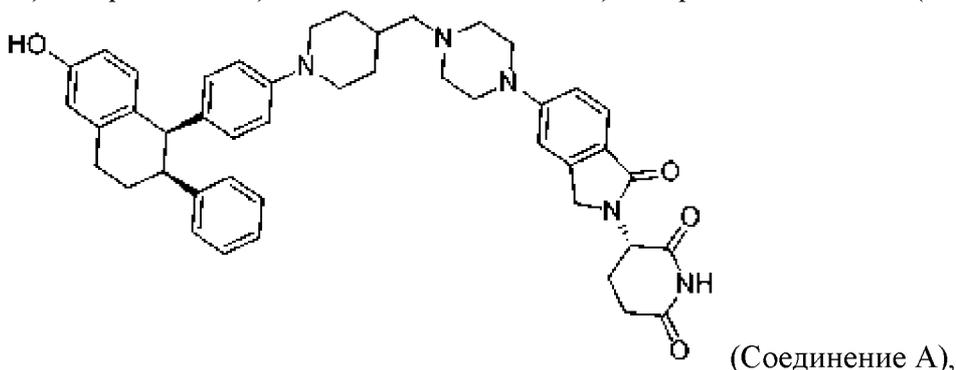
Вариант осуществления 28. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $18,2^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 29. Полиморф (обозначенный как форма III) (S)-3-(5-(4-((1-

(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$ и $18,2^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 30. Полиморф по любому из вариантов осуществления 25 или 27-29, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пик при приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 31. Полиморф по любому из вариантов осуществления 25-30, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 32. Полиморф по любому из вариантов осуществления 25-31, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

Вариант осуществления 33. Полиморф по любому из вариантов осуществления 25-32, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути подобной той, что представлена на фиг. 3А.

Вариант осуществления 34. Полиморф по любому из вариантов осуществления 25-33, дополнительно характеризующийся эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с началом при приблизительно 196°C и пиком при приблизительно 204°C .

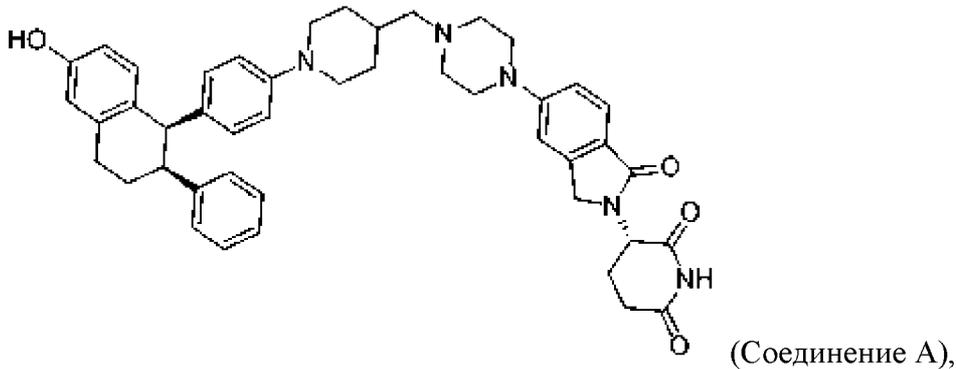
Вариант осуществления 35. Полиморф по любому из вариантов осуществления 25-34, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью ТГ, составляющей приблизительно 3,7%, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 75°C .

Вариант осуществления 36. Полиморф по варианту осуществления 35, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью ТГ, составляющей приблизительно 4,7%, в диапазоне от приблизительно 75°C до

приблизительно 160°C.

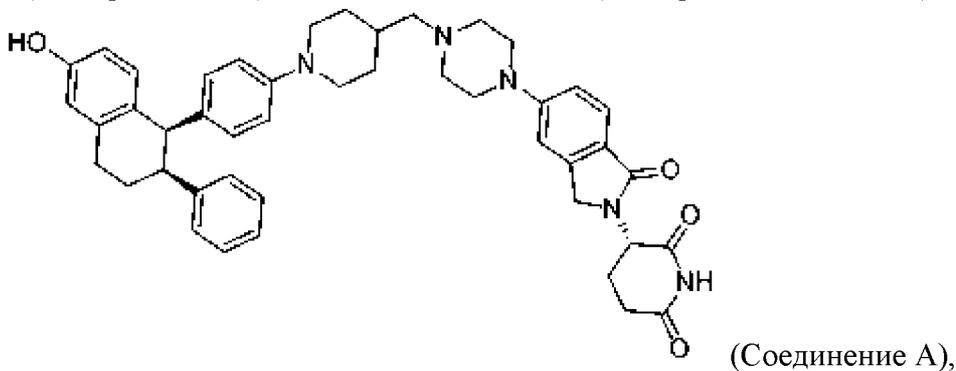
Вариант осуществления 37. Полиморф по варианту осуществления 36, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью TG, составляющей приблизительно 0,6%, в диапазоне от приблизительно 160°C до приблизительно 350°C.

Вариант осуществления 38. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 10,5°2θ, приблизительно 14,5°2θ и приблизительно 16,9°2θ.

Вариант осуществления 39. Полиморф (обозначенный как форма IV) (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 10,5°2θ, приблизительно 14,5°2θ и приблизительно 16,9°2θ.

Вариант осуществления 40. Полиморф по варианту осуществления 38 или 39, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно 11,5°2θ, приблизительно 14,2°2θ, приблизительно 16,3°2θ и приблизительно 17,8°2θ, полученной с использованием CuKα-излучения.

Вариант осуществления 41. Полиморф по любому из вариантов осуществления 38-40, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно 11,5°2θ, приблизительно 14,2°2θ, приблизительно 16,3°2θ и приблизительно 17,8°2θ, полученной с использованием CuKα-излучения.

Вариант осуществления 42. Полиморф по любому из вариантов осуществления 38-41, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути подобной той, что представлена на фиг. 4А.

Вариант осуществления 43. Полиморф по любому из вариантов осуществления 38-42, дополнительно характеризующийся эндотермическим явлением, как измерено с помощью DТ, с началом при приблизительно 196°С и пиком при приблизительно 213°С.

Вариант осуществления 44. Полиморф по любому из вариантов осуществления 38-43, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью TG, составляющей приблизительно 3,1%, в диапазоне от приблизительно 25°С до приблизительно 350°С.

Вариант осуществления 45. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из вариантов осуществления 1-44.

Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 45, где заболевание или нарушение ассоциированы с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией рецептора эстрогена (ER).

Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 45 или варианту осуществления 46, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER.

Вариант осуществления 48. Способ по любому из вариантов осуществления 45-47, где заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

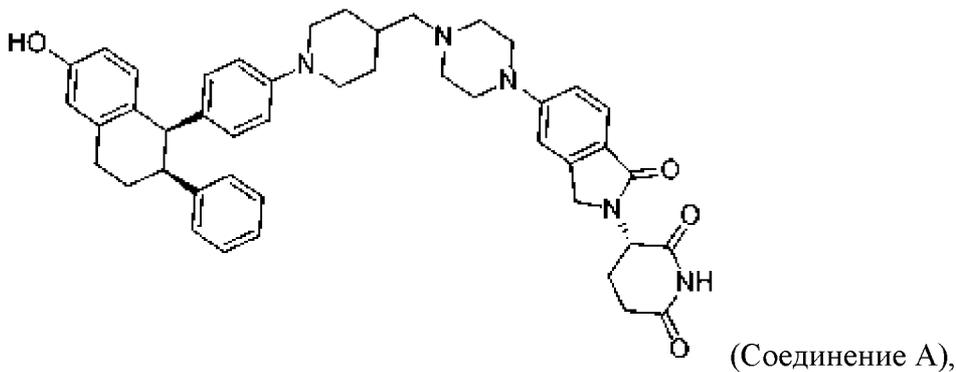
Вариант осуществления 49. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество полиморфа по любому из вариантов осуществления 1-44 и фармацевтически приемлемый носитель, где композиция является эффективной в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения.

Вариант осуществления 50. Композиция по варианту осуществления 49, где заболевание или нарушение ассоциированы с гиперактивностью, конститутивной активностью или накоплением и агрегацией ER.

Вариант осуществления 51. Композиция по варианту осуществления 49 или 50, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

Вариант осуществления 52. Композиция по любому из вариантов осуществления 49-51, где заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

Вариант осуществления 53. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество аморфной формы соединения А,



и фармацевтически приемлемое диспергирующее средство.

Вариант осуществления 54. Композиция по варианту осуществления 53, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемую добавку.

Вариант осуществления 55. Композиция по варианту осуществления 53 или 54, где фармацевтически приемлемая добавка представляет собой НРМС.

Вариант осуществления 56. Композиция по варианту осуществления 53 или 54, где фармацевтически приемлемая добавка представляет собой ТРГС.

Вариант осуществления 57. Композиция по любому из вариантов осуществления 53-56, где композиция является эффективной в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения.

Вариант осуществления 58. Композиция по варианту осуществления 57, где заболевание или нарушение ассоциированы с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER.

Вариант осуществления 59. Композиция по варианту осуществления 57 или 58, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

Вариант осуществления 60. Композиция по любому из вариантов осуществления 57-59, где заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

Вариант осуществления 61. Применение полиморфа по любому из вариантов осуществления 1-44 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения.

Вариант осуществления 62. Применение по варианту осуществления 61, где заболевание или нарушение ассоциированы с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

Вариант осуществления 63. Применение по варианту осуществления 61 или 62, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

Вариант осуществления 64. Применение по любому из вариантов осуществления 61-63, где заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

Вариант осуществления 65. Полиморф по любому из вариантов осуществления 1-44 для применения в медицине.

Вариант осуществления 66. Полиморф по любому из вариантов осуществления 1-44 для применения в лечении заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение ассоциированы с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

Вариант осуществления 67. Полиморф для применения по варианту осуществления 66, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

Вариант осуществления 68. Полиморф для применения по варианту осуществления 66 или 67, где заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

Вариант осуществления 69. Способ получения полиморфа соединения А по любому из вариантов осуществления 1-13, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя.

Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 69, где растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, 1-бутанола, 2-этоксиэтанола, этанола, этилацетата, изопропилацетата, метанола, метилэтилкетона, 1-пропанола, 2-пропанола, полиэтиленгликоля и смеси этанол/вода.

Вариант осуществления 71. Способ по варианту осуществления 69, где растворитель представляет собой 1-бутанол.

Вариант осуществления 72. Способ по варианту осуществления 69, где растворитель представляет собой метилэтилкетон.

Вариант осуществления 73. Способ получения полиморфа соединения А по любому из вариантов осуществления 14-24, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя.

Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 73, где растворитель выбран из дихлорметана и смеси ацетон/вода.

Вариант осуществления 75. Способ получения полиморфа соединения А по любому из вариантов осуществления 25-37, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя.

Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 75, где растворитель представляет собой ацетонитрил.

Вариант осуществления 77. Способ получения полиморфа соединения А по любому из вариантов осуществления 38-44, включающий мгновенное охлаждение раствора соединения А в растворителе.

Вариант осуществления 78. Способ получения полиморфа соединения А по любому из вариантов осуществления 38-44, включающий добавление антирастворителя к раствору соединения А в растворителе.

Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 77 или 78, где растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола.

Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 79, где отношение дихлорметана к метанолу составляет приблизительно 25:75 (об./об.).

Вариант осуществления 81. Способ по любому из вариантов осуществления 78-80, где антирастворитель представляет собой трет-бутилметилловый эфир.

Примеры

Соединение А может быть получено в соответствии со способами, раскрытыми в патенте США № 10647698, который включен в данный документ для всех целей. Следующие примеры применяют для способствования описанию настоящего изобретения, но не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Пример 1. Способы анализа

Если не указано иное, все данные по характеристикам получали с использованием следующих процедур.

Порошковая рентгеновская дифракция (XRPD)

Анализ XRPD проводили на приборе PANalytical X'pert pro при сканировании образцов от 3 до 35°2 θ . Материал осторожно измельчали для удаления всех агломератов и загружали в многолуночный планшет с полимерной пленкой Mylar для поддержки образца. Затем многолуночный планшет помещали в дифрактометр и анализировали с помощью CuK α излучения ($\alpha_1 \lambda=1,54060 \text{ \AA}$; $\alpha_2=1,54443 \text{ \AA}$; $\beta=1,39225 \text{ \AA}$; отношение $\alpha_1 : \alpha_2=0,5$), работающего в режиме пропускания (размер шага 0,0130°2 θ) с использованием настроек генератора 40 кВ/ 40 мА.

Микроскопия в поляризованном свете (PLM)

Наличие кристалличности (двулучепреломления) определяли с помощью поляризационного микроскопа Olympus BX50, оснащенного камерой Motiс, и программного обеспечения для захвата изображений (Motiс Images Plus 2.0). Все изображения регистрировали с использованием объектива 20 \times , если не указано иное.

Термогравиметрический анализ (TGA) и дифференциальный термический анализ (DTA)

Приблизительно 5 мг материала взвешивали в открытом алюминиевом тигеле и загружали в синхронный термогравиметрический/дифференциальный термический анализатор (TG/DTA) и выдерживали при комнатной температуре. Затем образец нагревали со скоростью 10°С/мин. от 20°С до 400°С, в течение этого времени регистрировали изменение массы образца, а также любые дифференциальные термические явления (DTA). В качестве продувочного газа использовали азот при скорости потока 300 см³/мин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

Взвешивали приблизительно 5 мг материала в алюминиевом тигеле для DSC и негерметично закрывали проколотой алюминиевой крышкой. Затем тигель с образцом

загружали в прибор Seiko DSC6200 (оснащенный охладителем), охлаждали и выдерживали при температуре 20°C. После получения стабильного ответа теплового потока образец и эталон нагревали до нужной температуры со скоростью сканирования 10°C/мин. и отслеживали полученный ответ теплового потока. В качестве продувочного газа использовали азот при скорости потока 50 см³/мин.

Пример 2. Скрининг полиморфа

Во флаконы, содержащие приблизительно 30 мг соединения А, добавляли соответствующий растворитель для суспендирования материала. Затем эксперименты проводили путем циклического изменения температуры от температуры окружающей среды (приблизительно 22°C) до 40°C в 4-х часовых циклах в течение 72 часов.

Все твердые частицы выделяли посредством центрифугирования и анализировали методом XRPD. Любые новые формы дополнительно анализировали с помощью TG/DT и PLM. Результаты этой стадии показаны ниже в таблице 5.

Таблица 5. Результаты циклического изменения температуры

Растворитель	XRPD-дифрактограмма*
Ацетон	I
Ацетонитрил	III
1-Бутанол	I
Циклогексан	A
Дихлорметан	II
N, N'-Диметилацетамид	-
N, N'-Диметилформамид	-
1,4-Диоксан	-
2-Этоксиэтанол	I
Этанол	I
Этилацетат	I
Изопропилацетат	I
Метанол	I
Метилэтилкетон	I
2-Метилтетрагидрофуран	A
1-Пропанол	I
2-Пропанол	I
Тетрагидрофуран	-
Толуол	A
Вода	A
Ацетон:Вода (90:10 об./об.)	II
Этанол:Вода (90:10 об./об.)	I
Дихлорметан:Метанол (90:10 об./об.)	-
Дихлорметан:Метанол (25:75 об./об.)	-
Полиэтиленгликоль	-

* «А»: Аморфная форма; «-»: Недостаточно твердое вещество

Затем отфильтрованные насыщенные растворы соединения А разделяли на три аликвоты и использовали для последующих экспериментов по скринингу полиморфов, как описано ниже.

Выпаривание. Насыщенные растворы соединения А переносили во флаконы объемом 2 мл; затем флаконы вскрывали и содержимое оставляли испаряться при температуре окружающей среды для восстановления материала. Все восстановленные твердые частицы анализировали методом XRPD. Результаты показаны ниже в таблице 6.

Таблица 6. Результаты выпаривания

Растворитель	XRPD-дифрактограмма*
Ацетон	-
Ацетонитрил	-
1-Бутанол	-
Циклогексан	-
Дихлорметан	A
N, N'-Диметилацетамид	-
N, N'-Диметилформаимид	A
1,4-Диоксан	-
2-Этоксиэтанол	-
Этанол	A
Этилацетат	A
Изопропилацетат	A
Метанол	-
Метилэтилкетон	-
2-Метилтетрагидрофуран	-
1-Пропанол	-
2-Пропанол	-
Тетрагидрофуран	A
Толуол	-
Вода	-
Ацетон:Вода (90:10 об./об.)	-
Этанол:Вода (90:10 об./об.)	-
Дихлорметан:Метанол (90:10 об./об.)	A
Дихлорметан:Метанол (25:75 об./об.)	A
Полиэтиленгликоль	-

* «А»: Аморфная форма; «-»: Недостаточно твердое вещество

Мгновенное охлаждение. Насыщенные растворы соединения А хранили при 2-8°C в течение 24-72 ч. В это время любой восстановленный материал анализировали методом XRPD и затем экспериментальные образцы хранили при -20°C в течение 24-72 ч. По истечении этого времени любой восстановленный материал анализировали методом XRPD. Результаты показаны ниже в таблицах 7 и 8.

Таблица 7. Результаты мгновенного охлаждения (2-8°C). Результаты

Растворитель	XRPD-дифрактограмма*
Ацетон	-
Ацетонитрил	-
1-Бутанол	-
Циклогексан	-
Дихлорметан	-
N, N'-Диметилацетамид	-
N, N'-Диметилформаимид	-

1,4-Диоксан	-
2-Этоксиэтанол	-
Этанол	-
Этилацетат	-
Изопропилацетат	-
Метанол	-
Метилэтилкетон	-
2-Метилтетрагидрофуран	-
1-Пропанол	-
2-Пропанол	-
Тетрагидрофуран	-
Толуол	-
Вода	-
Ацетон:Вода (90:10 об./об.)	-
Этанол:Вода (90:10 об./об.)	-
Дихлорметан:Метанол (90:10 об./об.)	-
Дихлорметан:Метанол (25:75 об./об.)	IV
Полиэтиленгликоль	-

* «А»: Аморфная форма; «-»: Недостаточно твердое вещество

Таблица 8. Результаты мгновенного охлаждения (-20°C). Результаты

Растворитель	XRPD-дифрактограмма*
Ацетон	-
Ацетонитрил	-
1-Бутанол	-
Циклогексан	-
Дихлорметан	-
N, N'-Диметилацетамид	-
N, N'-Диметилформаимид	-
1,4-Диоксан	-
2-Этоксиэтанол	-
Этанол	-
Этилацетат	-
Изопропилацетат	-
Метанол	-
Метилэтилкетон	-
2-Метилтетрагидрофуран	-
1-Пропанол	-
2-Пропанол	-
Тетрагидрофуран	-
Толуол	-
Вода	-
Ацетон:Вода (90:10 об./об.)	-
Этанол:Вода (90:10 об./об.)	-
Дихлорметан:Метанол (90:10 об./об.)	-
Дихлорметан:Метанол (25:75 об./об.)	н/д
Полиэтиленгликоль	-

* «А»: Аморфная форма; «-»: Недостаточно твердое вещество

Добавление антирастворителя при температуре окружающей среды. До 1 мл антирастворителя добавляли по каплям к перемешиваемым насыщенным растворам соединения А. Затем экспериментальные образцы вскрывали и обеспечивали их испарение при температуре окружающей среды. Все восстановленные твердые частицы анализировали методом XRPD. Результаты показаны ниже в таблице 9.

Таблица 9. Результаты добавления антирастворителя

Растворитель	Антирастворитель	Добавленный объем (мкл)	Наблюдения	XRPD-дифрактограмма
Ацетон	Гептан	200	Мутный с твердыми частицами	A
Ацетонитрил	трет-Бутилметиловый эфир	1000	Прозрачный раствор	-
1-Бутанол	Гептан	1000	Прозрачный раствор	-
Циклогексан	Гептан	1000	Прозрачный раствор	-
Дихлорметан	Гептан	100	Мутный с твердыми частицами	A
N, N'-Диметилацетамид	трет-Бутилметиловый эфир	500	Мутный	A
N, N'-Диметилформамид	трет-Бутилметиловый эфир	700	Мутный	A
1,4-Диоксан	Гептан	500	Мутный с твердыми частицами	A
2-Этоксиэтанол	Гептан	250	Мутный с твердыми частицами	A
Этанол	Гептан	1000	Прозрачный раствор	A (путем выпаривания)
Этилацетат	Гептан	1000	Тонкая дымка	A (путем выпаривания)
Изопропилацетат	Гептан	100	Мутный с твердыми частицами	-
Метанол	трет-Бутилметиловый эфир	500	Прозрачный раствор	-
Метилэтилкетон	Гептан	250	Мутный	-
2-Метилтетрагидрофуран	Гептан	1000	Мутный	-

1-Пропанол	Гептан	1000	Прозрачный раствор	A (путем выпаривания)
2-Пропанол	Гептан	1000	Прозрачный раствор	-
Тетрагидрофуран	Гептан	100	Твердые вещества	A
Толуол	Гептан	1000	Прозрачный раствор	-
Вода	1,4-Диоксан	1000	Прозрачный раствор	-
Ацетон:Вода (90:10 об./об.)	1,4-Диоксан	1000	Прозрачный раствор	-
Этанол:Вода (90:10 об./об.)	1,4-Диоксан	1000	Прозрачный раствор	-
Дихлорметан:Метанол (90:10 об./об.)	трет-Бутилметилловый эфир	150	Мутный твердыми частицами	A
Дихлорметан:Метанол (25:75 об./об.)	трет-Бутилметилловый эфир	100	Твердые вещества	IV (слабокристаллический)
Полиэтиленгликоль	1,4-Диоксан	1000	Прозрачный раствор	-

Пример 3. Форма I

Приблизительно 30 мг аморфного свободного основания соединения А суспендировали в 1,0 мл метилэтилкетона. Эксперимент проводили путем циклического изменения температуры от температуры окружающей среды (прибл. 22°C) до 40°C в 4-х часовых циклах в течение 72 часов. Через 72 часа твердые вещества выделяли посредством фильтрации с помощью центрифугирования и высушивали при 40°C в течение 18 часов, затем анализировали.

Было обнаружено, что форма I является термодинамически стабильной, несольватированной формой с высокой температурой плавления (259°C). Эта форма обладает исключительной стабильностью, хорошей растворимостью в технологически значимых растворителях и улучшенной растворимостью при более низком биорелевантном pH, а также низкой гигроскопичностью (1,7 вес. % при 90% RH). Из четырех выявленных форм форма I была определена как наиболее стабильная. Краткое описание соответствующих характеристик формы I приведено ниже в таблице 10.

Таблица 10. Характеристики формы I

Фактический выход	60%
XRPD	Кристаллическая
Морфология	Неупорядоченная
Потеря массы до 330°C (TGA)	0,4%

Тепловые явления (DTA)		начало при 253°C, пик при 257°C	
Тепловые явления (DSC)		начало при 255°C, пик при 259°C	
Содержание растворителя/вес. % (¹ H ЯМР)		0,2	
Стехиометрия кислот (¹ H ЯМР)		н/д	
Чистота / %		99,2	
Гигроскопичность (поглощение воды при 90% RH)		1,7%	
После DVS XRPD		Форма I	
Стабильность в течение 1 недели	40°C/75% RH	Форма I	99,2%
	80°C	Форма I	98,8%
	Условия окружающей среды	Форма I	99,1%
Термодинамическая растворимость/мг/мл	1-Бутанол	Форма I	0,5
	Метанол	Форма I	1,1
	Этанол	Форма I	0,8
	THF	н/д	> 67
	Ацетон	Форма I (PO)	4,0
	DCM:Метанол (90:10 об./об.)	н/д	> 67
	Дихлорметан	Форма I (PO)	14,8
	N, N'-Диметилацетамид	н/д	> 100
	pH 1	Форма I	0,1
	pH 4	Аморфный	< 0,05
	pH 5	Форма I	< 0,05
pH 6	Форма I	< 0,05	

Альтернативное выделение формы I из полиэтиленгликоля

Аморфное или частично аморфное твердое вещество переводили во взвесь в PEG-400 и проводили циклическое изменение температуры от к. т. до 40°C в течение ночи. Твердые вещества выделяли из надосадочной жидкости, промывали сначала этанолом, а затем метилэтилкетонем, и сушили в вакуумной печи с получением плоских, похожих на пластины кристаллов.

Пример 4. Форма II

Приблизительно 30 мг аморфного свободного основания соединения А суспендировали в 0,5 мл дихлорметана. Эксперимент проводили путем циклического

изменения температуры от температуры окружающей среды (прибл. 22°C) до 40°C в 4-х часовых циклах в течение 72 часов. Через 72 часа твердые вещества выделяли посредством фильтрации с помощью центрифугирования и высушивали при 40°C в течение 18 часов, затем анализировали.

Форма II выглядит как кристаллическая, кинетическая форма. Она, по-видимому, не сольватирована и, скорее всего, гидратирована. Она характеризуется очень малым размером частиц и остроугольной морфологией стержня.

Пример 5. Форма III

Приблизительно 30 мг аморфного свободного основания соединения А суспендировали в 1,0 мл ацетонитрила. Эксперимент проводили путем циклического изменения температуры от температуры окружающей среды (прибл. 22°C) до 40°C в 4-х часовых циклах в течение 72 часов. Через 72 часа твердые вещества выделяли посредством фильтрации с помощью центрифугирования и высушивали при 40°C в течение 18 часов, затем анализировали.

Форма III выглядит как кристаллическая, кинетическая форма. Она обладает высокой температурой плавления после дегидратации (начало при 196°C). Она, по-видимому, не сольватирована и, скорее всего, гидратирована. При дегидратации проявляется некоторая потеря кристалличности.

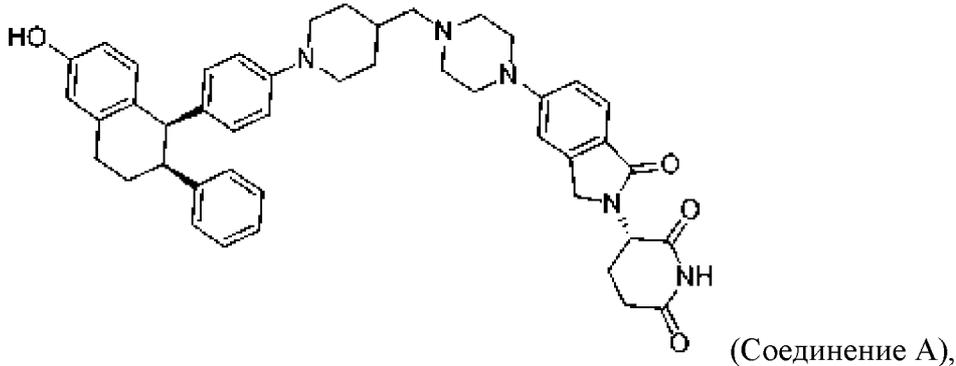
Пример 6. Форма IV

Приблизительно 30 мг аморфного свободного основания соединения А суспендировали в 1,0 мл дихлорметана:метанола (25:75 об./об.). Эксперимент проводили путем циклического изменения температуры от температуры окружающей среды (прибл. 22°C) до 40°C в 4-х часовых циклах в течение 72 часов. Через 72 часа образец фильтровали через нейлоновый фильтр с размером поры 0,22 мкм, а надосадочную жидкость удерживали. Надосадочную жидкость охлаждали до температуры от 2 до 8°C в холодильнике и выдерживали в течение 72 часов. Через 72 часа полученные твердые вещества выделяли посредством фильтрации с помощью центрифугирования и анализировали в виде влажного порошка.

Форма IV оказалась частично кристаллической.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $13,9\ 2\theta$, приблизительно $16,4\ 2\theta$ и приблизительно $17,9\ 2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406\ \text{\AA}$.

2. Полиморф по п. 1, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно $16,2\ 2\theta$, приблизительно $18,5\ 2\theta$ и приблизительно $20,9\ 2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406\ \text{\AA}$.

3. Полиморф по п. 1, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере два пика, выбранные из приблизительно $16,2\ 2\theta$, приблизительно $18,5\ 2\theta$ и приблизительно $20,9\ 2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

4. Полиморф по любому из пп. 1-3, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно $13,5\ 2\theta$, приблизительно $14,3\ 2\theta$, приблизительно $14,5\ 2\theta$ и приблизительно $16,8\ 2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406\ \text{\AA}$.

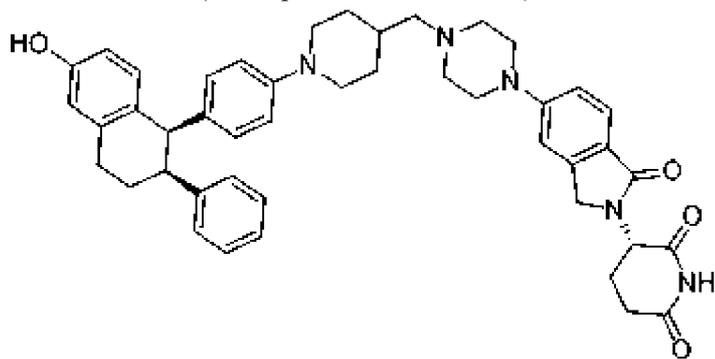
5. Полиморф по любому из пп. 1-4, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути подобной той, что представлена на фиг. 1А.

6. Полиморф по любому из пп. 1-5, дополнительно характеризующийся эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с началом при приблизительно $259\ ^\circ\text{C}$ и пиком при приблизительно $266\ ^\circ\text{C}$.

7. Полиморф по любому из пп. 1-6, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью ТГ, составляющей приблизительно 1%, в диапазоне от приблизительно $25\ ^\circ\text{C}$ до приблизительно $250\ ^\circ\text{C}$.

8. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-

оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



(Соединение А),

характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,5^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

9. Полиморф по п. 8, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $9,2^{\circ}2\theta$ и приблизительно $18,1^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

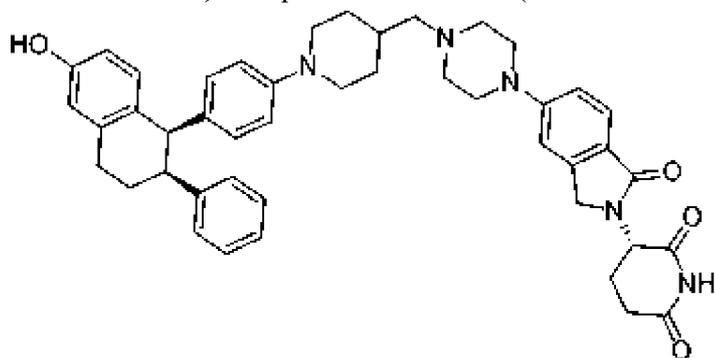
10. Полиморф по п. 8, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $9,2^{\circ}2\theta$ и приблизительно $18,1^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

11. Полиморф по любому из пп. 8-10, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути подобной той, что представлена на фиг. 2А.

12. Полиморф по любому из пп. 8-11, дополнительно характеризующийся эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с пиком при приблизительно 212°C .

13. Полиморф по любому из пп. 8-12, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью ТГ, составляющей приблизительно 11%, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 85°C .

14. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (соединение А),



(Соединение А),

характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей

пики при приблизительно $8,8^{\circ}2\theta$, приблизительно $10,7^{\circ}2\theta$ и $18,2^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

15. Полиморф по п. 14, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей $1,5406 \text{ \AA}$.

16. Полиморф по п. 14, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере два пика, выбранные из приблизительно $11,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $15,0^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

17. Полиморф по любому из пп. 14-16, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути подобной той, что представлена на фиг. 3А.

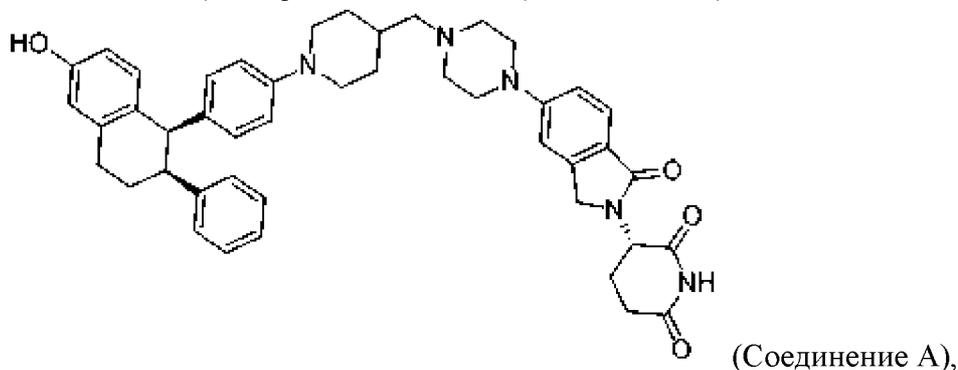
18. Полиморф по любому из пп. 14-17, дополнительно характеризующийся эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с началом при приблизительно 196°C и пиком при приблизительно 204°C .

19. Полиморф по любому из пп. 14-18, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью ТГ, составляющей приблизительно $3,7\%$, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 75°C .

20. Полиморф по п. 19, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью ТГ, составляющей приблизительно $4,7\%$, в диапазоне от приблизительно 75°C до приблизительно 160°C .

21. Полиморф по п. 20, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью ТГ, составляющей приблизительно $0,6\%$, в диапазоне от приблизительно 160°C до приблизительно 350°C .

22. Полиморф (S)-3-(5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-гидрокси-2-фенил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)фенил)пиперидин-4-ил)метил)пиперазин-1-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диола (соединение А),



характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей пики при приблизительно $10,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,5^{\circ}2\theta$ и приблизительно $16,9^{\circ}2\theta$ при

длине волны рентгеновского излучения, составляющей 1,5406 Å.

23. Полиморф по п. 22, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере один пик, выбранный из приблизительно $11,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения при длине волны рентгеновского излучения, составляющей 1,5406 Å.

24. Полиморф по п. 22, дополнительно характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, содержащей по меньшей мере два пика, выбранные из приблизительно $11,5^{\circ}2\theta$, приблизительно $14,2^{\circ}2\theta$, приблизительно $16,3^{\circ}2\theta$ и приблизительно $17,8^{\circ}2\theta$, полученной с использованием $\text{CuK}\alpha$ -излучения.

25. Полиморф по любому из пп. 22-24, характеризующийся порошковой рентгеновской дифрактограммой, по сути подобной той, что представлена на фиг. 4А.

26. Полиморф по любому из пп. 22-25, дополнительно характеризующийся эндотермическим явлением, как измерено с помощью ДТ, с началом при приблизительно 196°C и пиком при приблизительно 213°C .

27. Полиморф по любому из пп. 22-26, дополнительно характеризующийся потерей массы, как измерено с помощью ТГ, составляющей приблизительно 3,1%, в диапазоне от приблизительно 25°C до приблизительно 350°C .

28. Способ лечения заболевания или нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из пп. 1-27.

29. Способ по п. 28, где заболевание или нарушение ассоциированы с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией рецептора эстрогена (ER).

30. Способ по п. 28 или п. 29, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER.

31. Способ по любому из пп. 28-30, где заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество полиморфа по любому из пп. 1-27 и фармацевтически приемлемый носитель, где композиция является эффективной в лечении или облегчении по меньшей мере одного симптома заболевания или нарушения.

33. Композиция по п. 32, где заболевание или нарушение ассоциированы с активностью, гиперактивностью, конститутивной активностью, экспрессией, сверхэкспрессией или накоплением и агрегацией ER.

34. Композиция по п. 32 или п. 33, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

35. Композиция по любому из пп. 32-34, где заболевание или нарушение

представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

36. Применение полиморфа по любому из пп. 1-27 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения.

37. Применение по п. 36, где заболевание или нарушение ассоциированы с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

38. Применение по п. 36 или п. 37, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

39. Применение по любому из пп. 36-38, где заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

40. Полиморф по любому из пп. 1-27 для применения в медицине.

41. Полиморф по любому из пп. 1-27 для применения в лечении заболевания или нарушения, где заболевание или нарушение ассоциированы с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

42. Полиморф для применения по п. 41, где заболевание или нарушение представляют собой рак или неоплазию, ассоциированные с накоплением и агрегацией ER или активностью или гиперактивностью ER.

43. Полиморф для применения по п. 41 или п. 42, где заболевание или нарушение представляют собой рак молочной железы или рак матки или эндометриоз.

44. Способ получения полиморфа соединения А по любому из пп. 1-7, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя.

45. Способ по п. 44, где растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, 1-бутанола, 2-этоксиэтанола, этанола, этилацетата, изопропилацетата, метанола, метилэтилкетона, 1-пропанола, 2-пропанола, полиэтиленгликоля и смеси этанол/вода.

46. Способ по п. 44, где растворитель предусматривает 1-бутанол.

47. Способ по п. 44, где растворитель предусматривает метилэтилкетон.

48. Способ получения полиморфа соединения А по любому из пп. 8-13, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя.

49. Способ по п. 48, где растворитель выбран из дихлорметана и смеси ацетон/вода.

50. Способ получения полиморфа соединения А по любому из пп. 14-21, включающий перекристаллизацию соединения А из растворителя.

51. Способ по п. 50, где растворитель представляет собой ацетонитрил.

52. Способ получения полиморфа соединения А по любому из пп. 22-27, включающий мгновенное охлаждение раствора соединения А в растворителе.

53. Способ получения полиморфа соединения А по любому из пп. 22-27, включающий добавление антирастворителя к раствору соединения А в растворителе.

54. Способ по п. 52 или п. 53, где растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метанола.

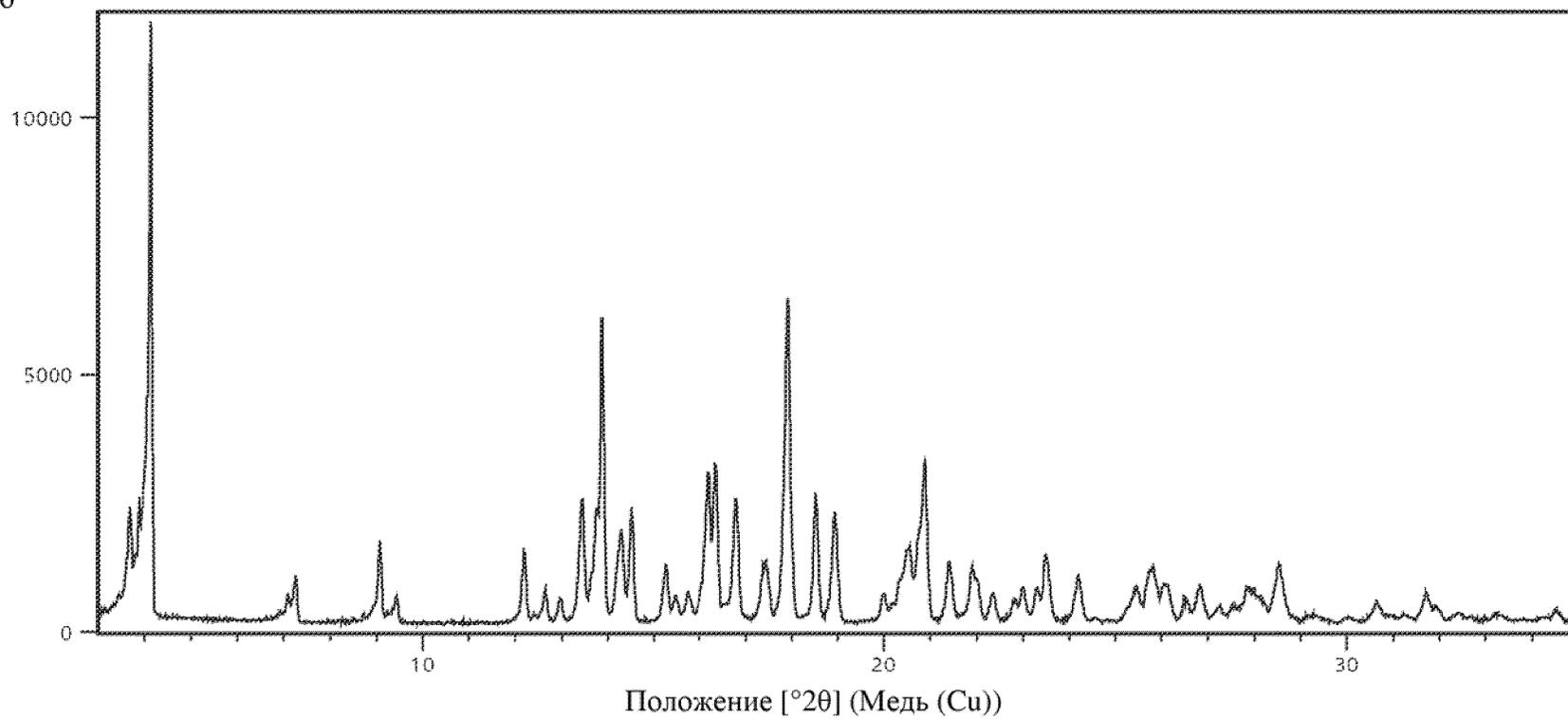
55. Способ по п. 54, где отношение дихлорметана к метанолу составляет приблизительно 25:75 (об./об.).

56. Способ по любому из пп. 53-55, где антирастворитель представляет собой трет-бутилметиловый эфир.

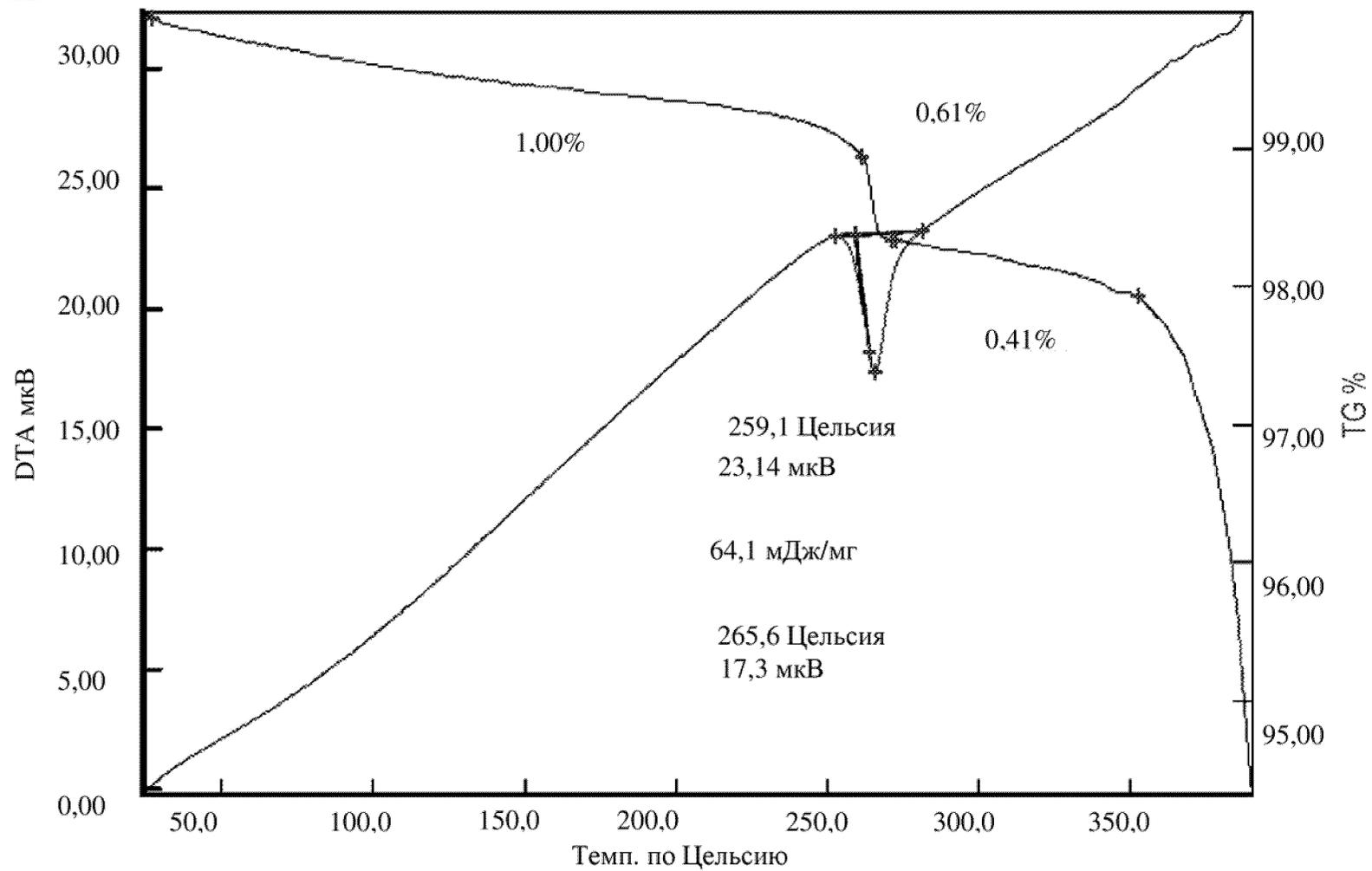
По доверенности

ФИГ. 1А

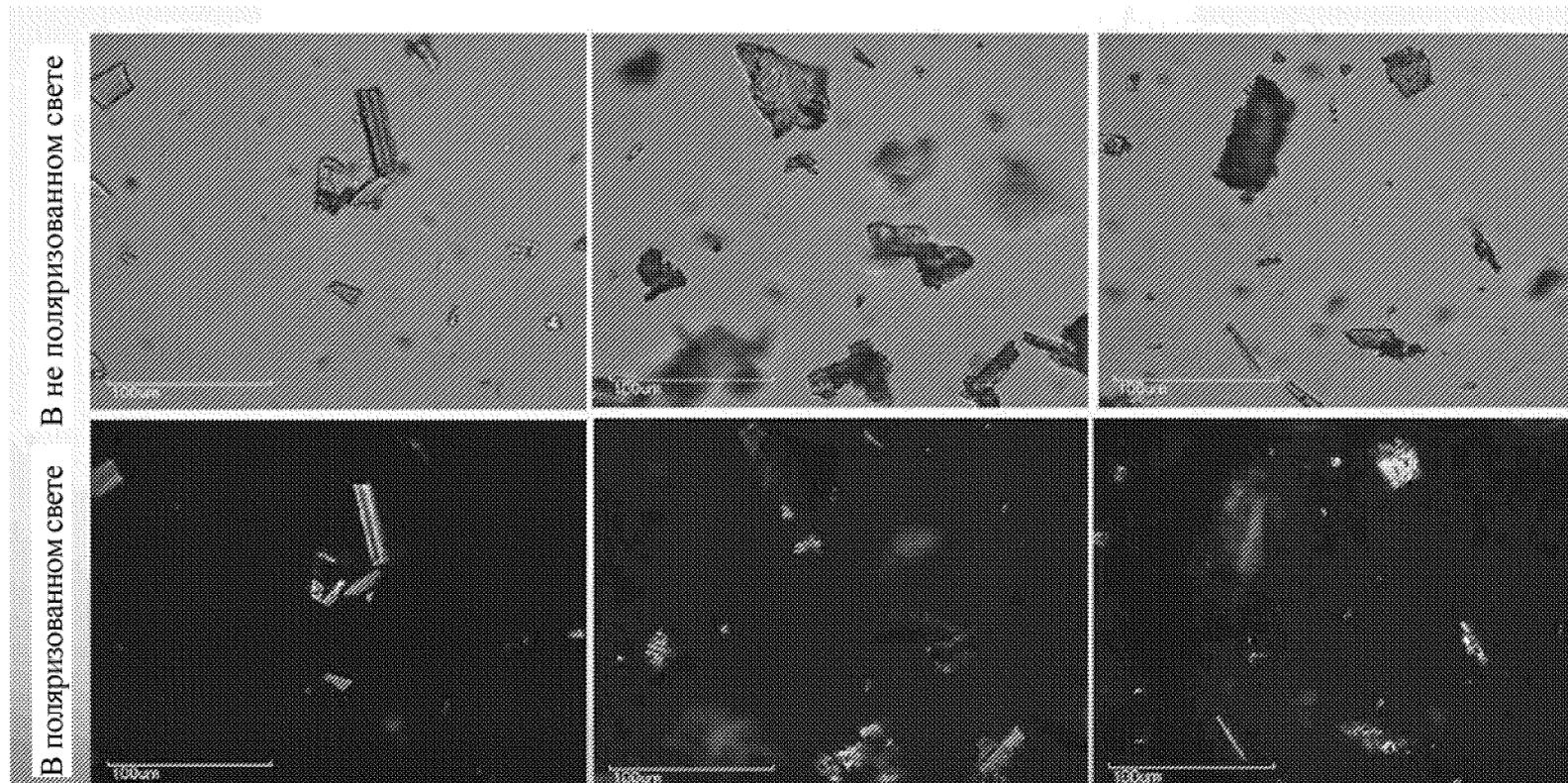
Количество



ФИГ. 1В

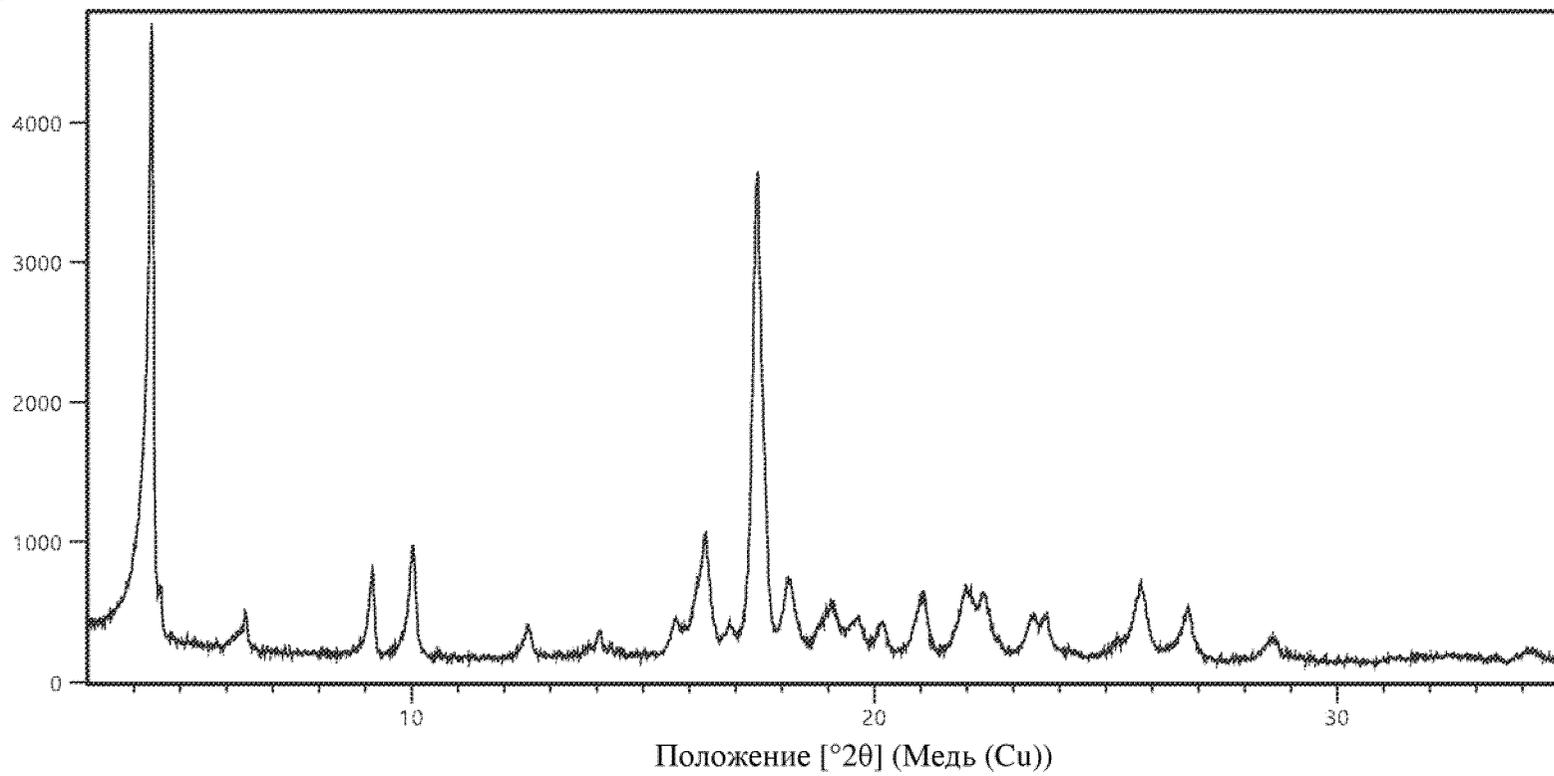


ФИГ. 1С

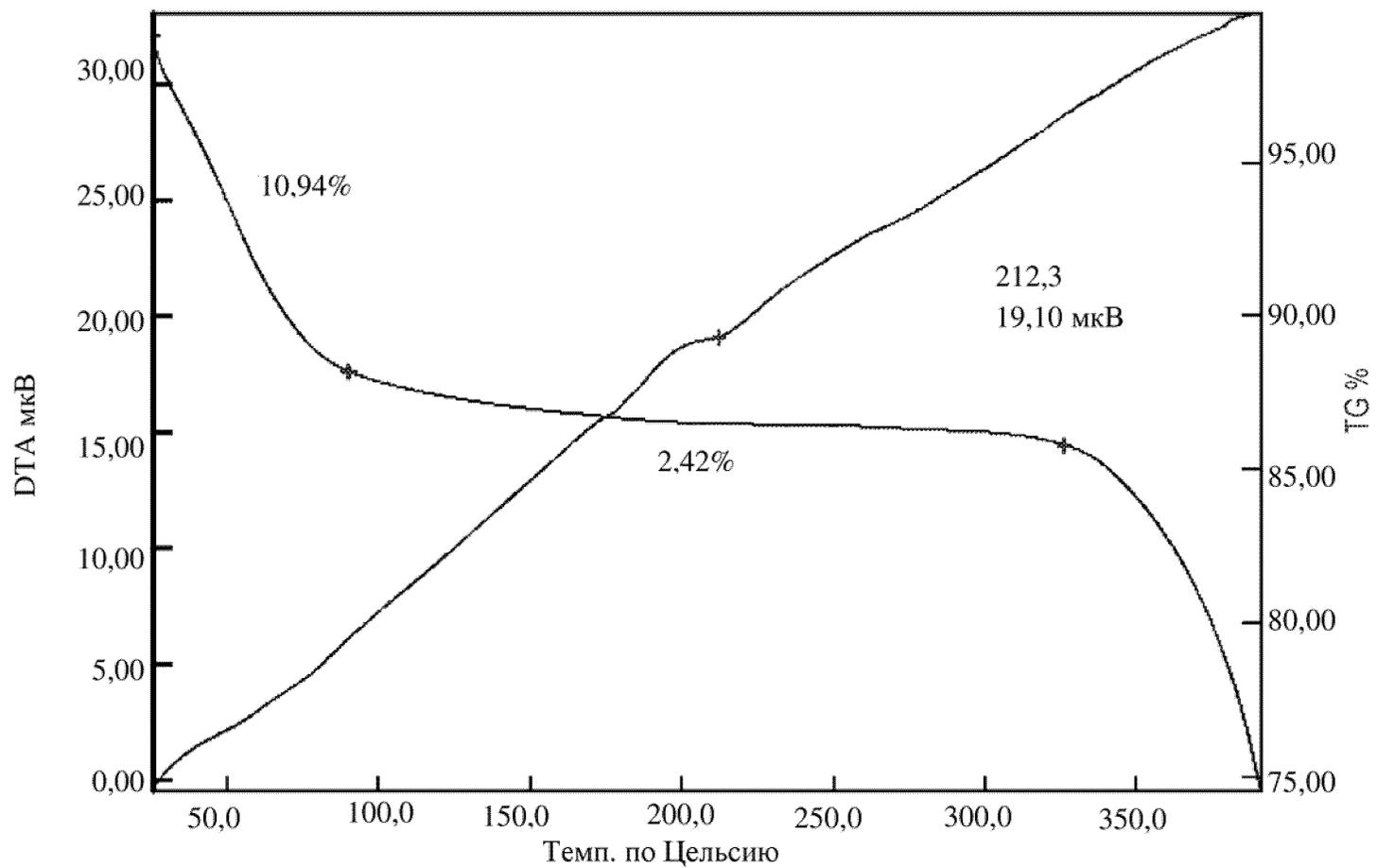


ФИГ. 2А

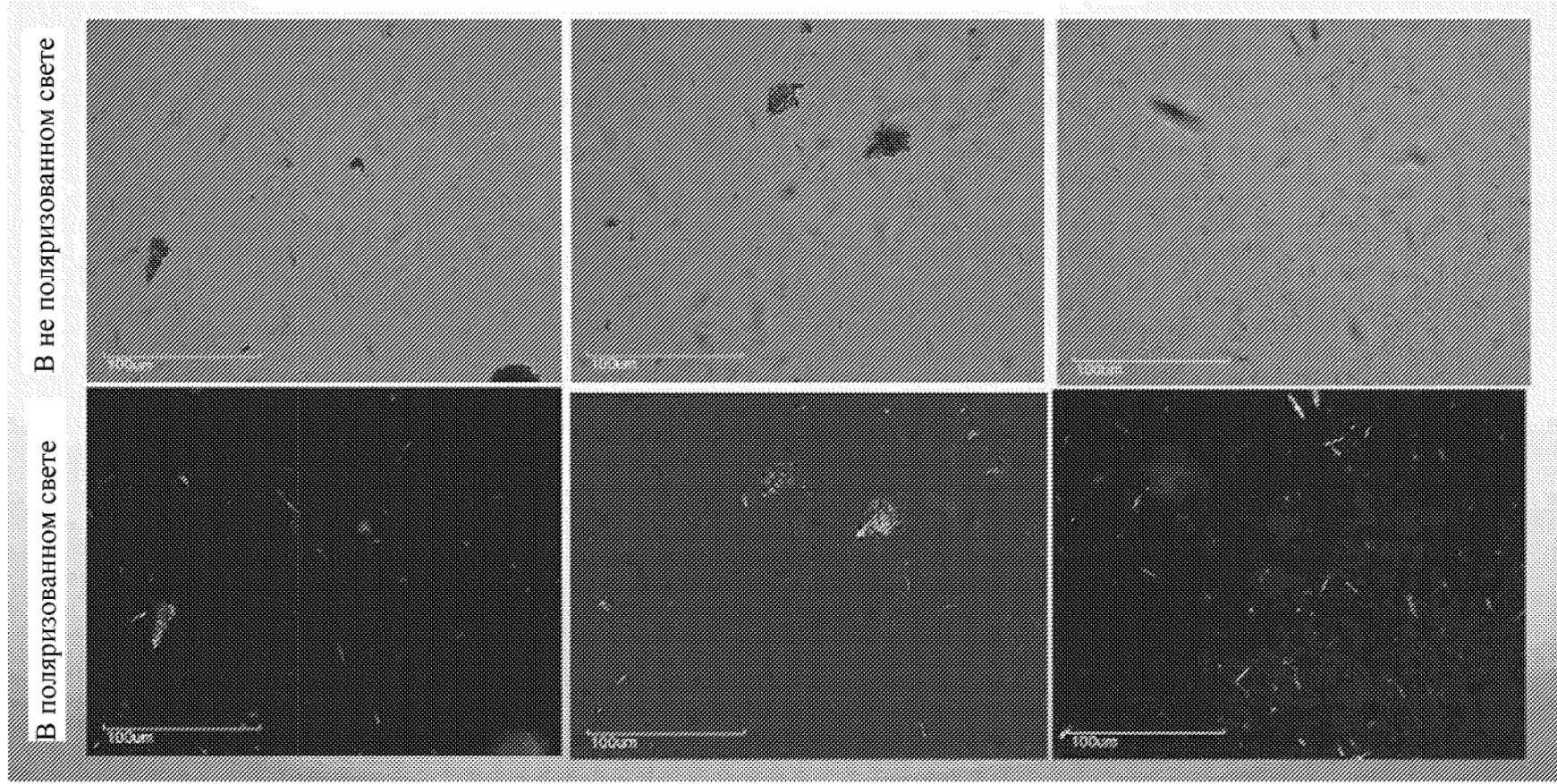
Количество



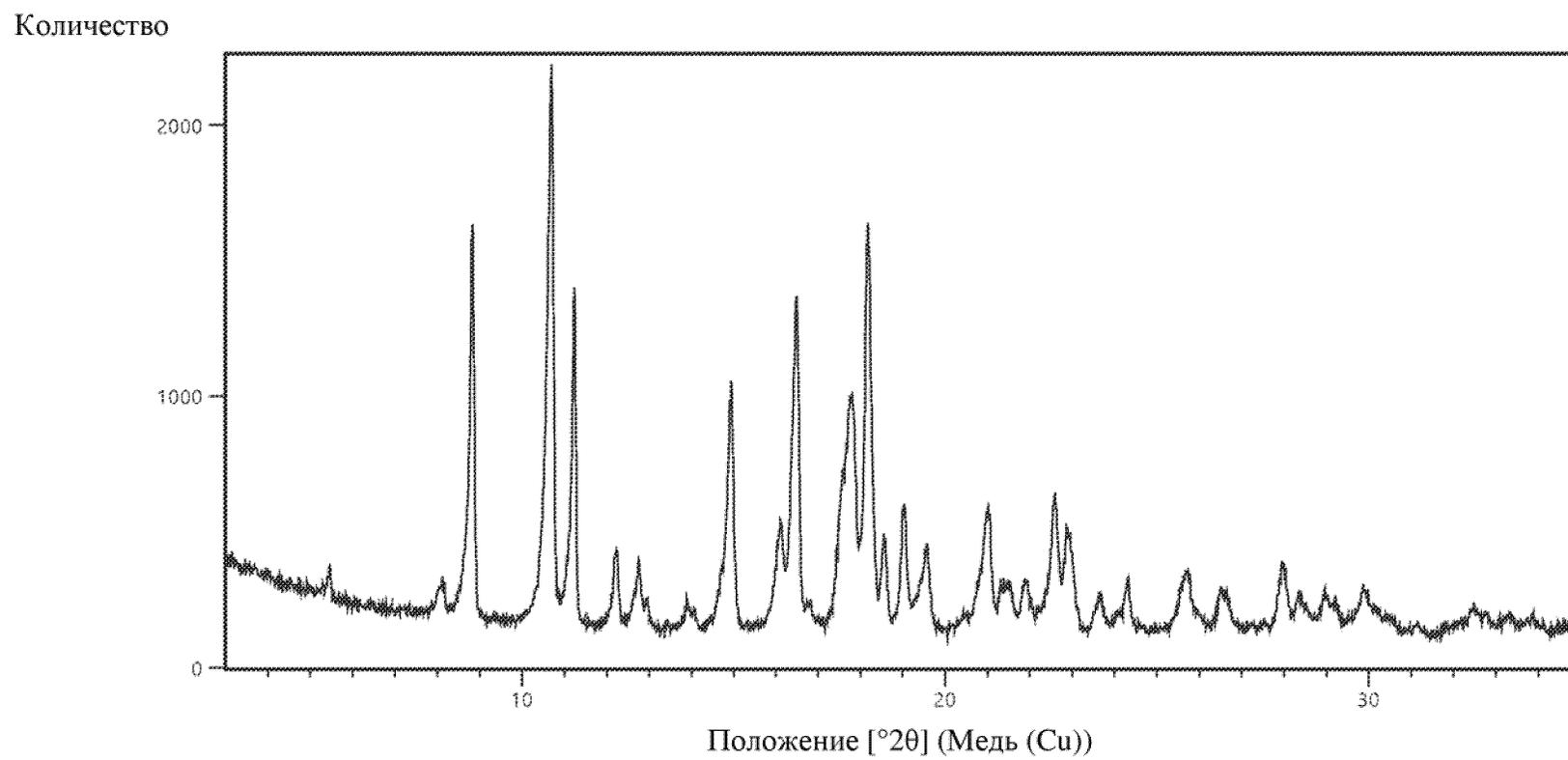
ФИГ. 2В



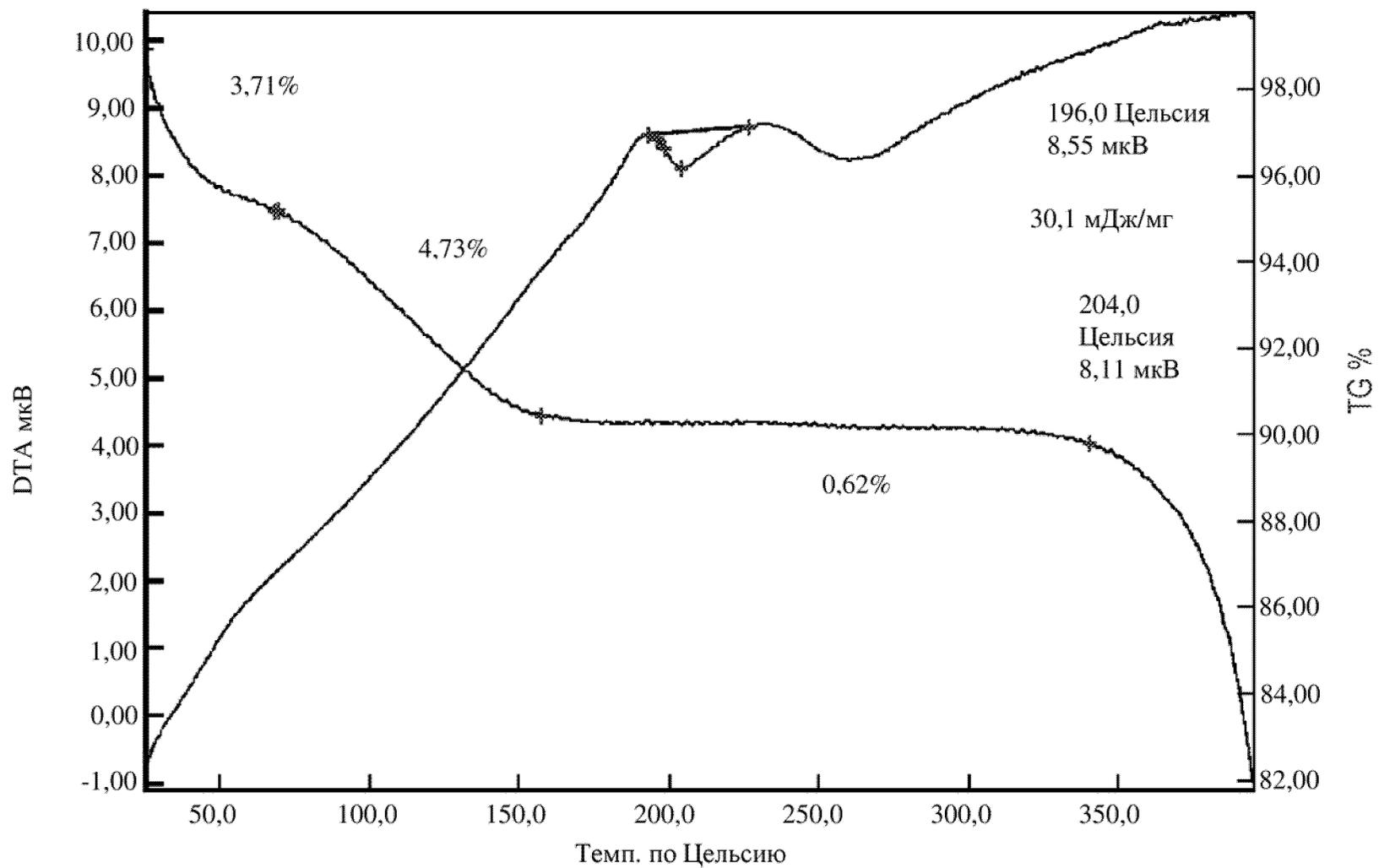
ФИГ. 2С



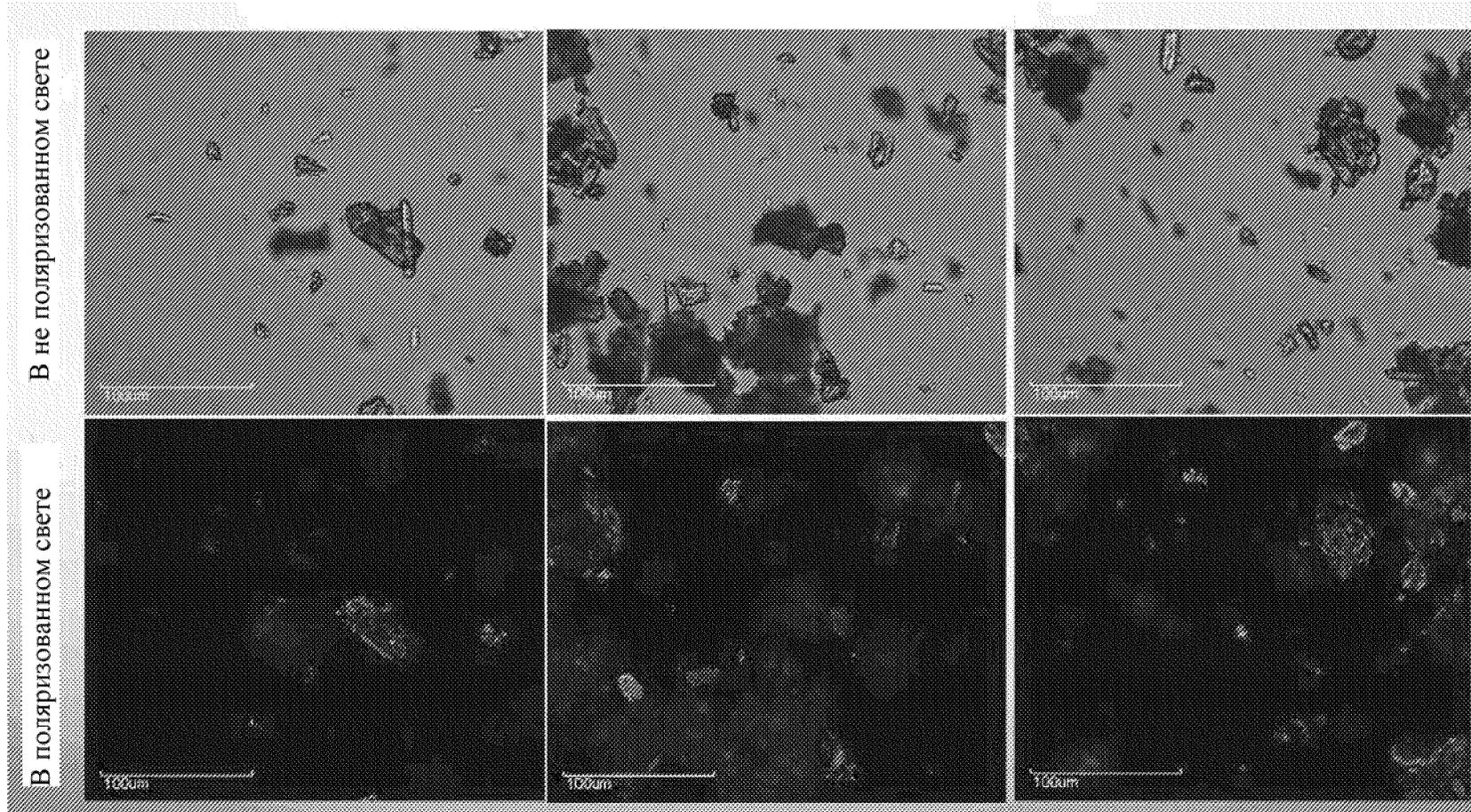
ФИГ. 3А



ФИГ. 3В



ФИГ. 3С

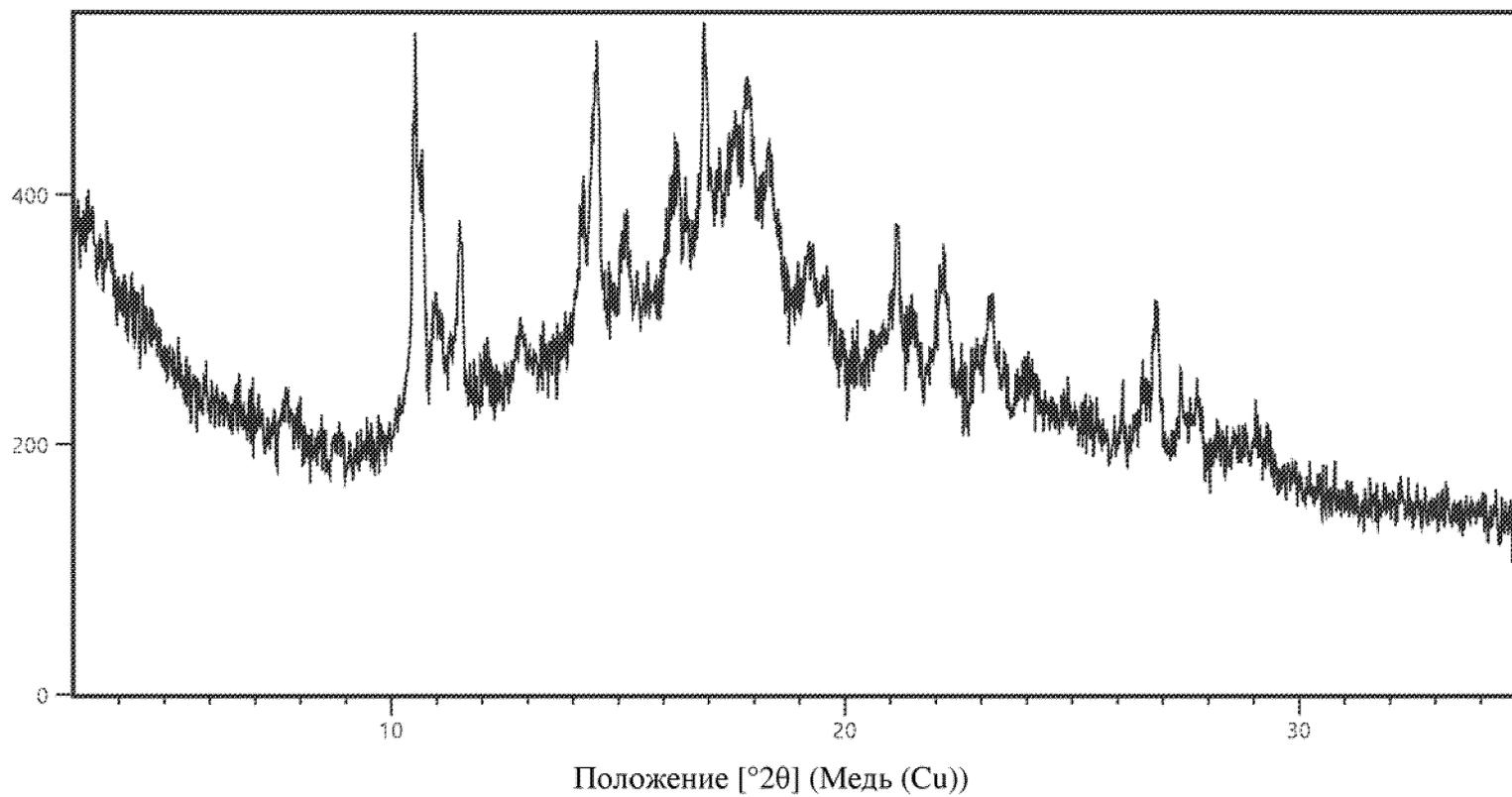


В не поляризованном свете

В поляризованном свете

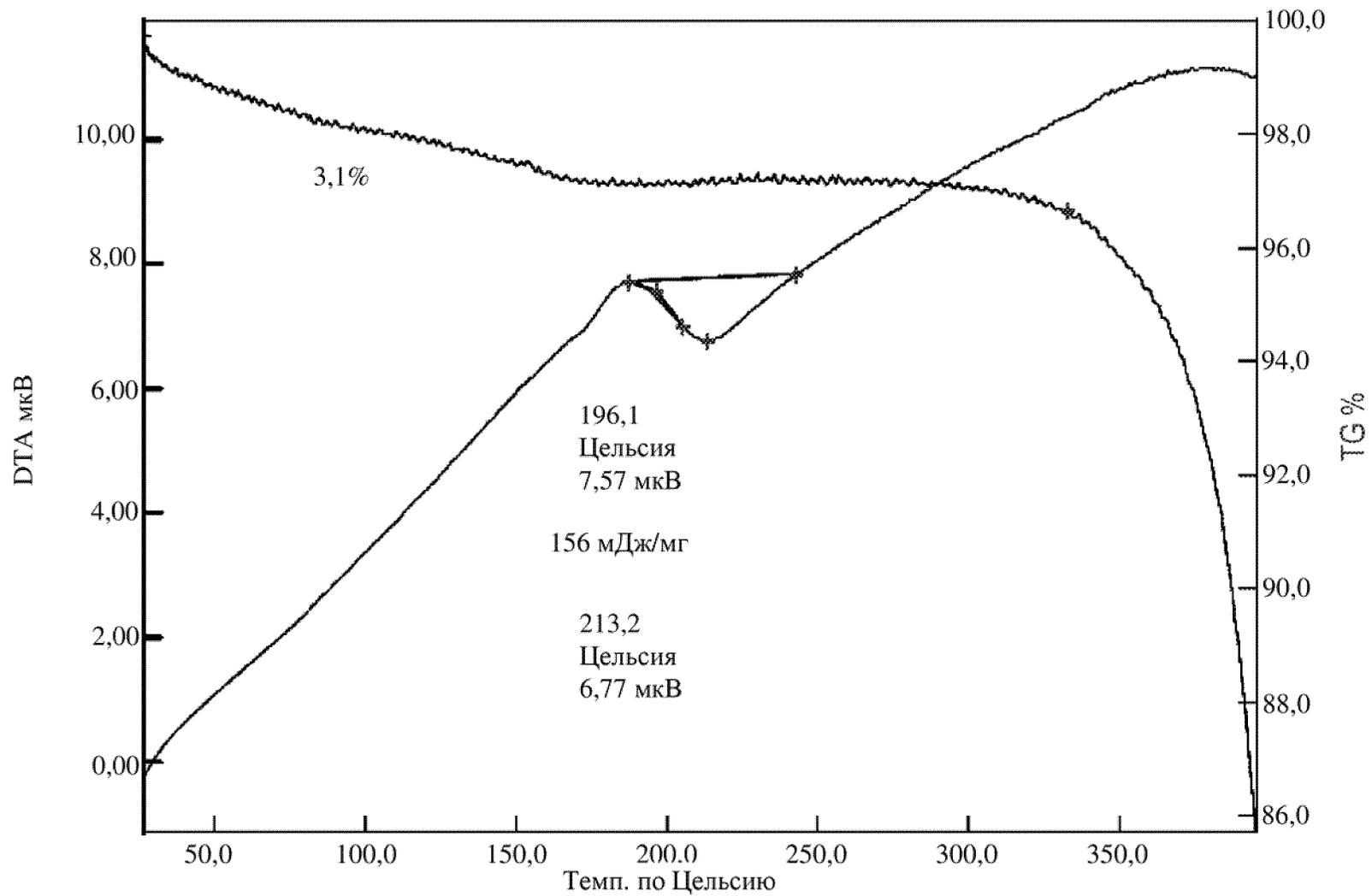
ФИГ. 4А

Количество



10/12

ФИГ. 4В



ФИГ. 4С

