

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391137 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.25

(22) Дата подачи заявки
2021.10.14

(51) Int. Cl. C07D 261/06 (2006.01)
C07D 261/02 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)

(54) ПОЛИМОРФЫ АГОНИСТА FXR

(31) 63/092,423

(32) 2020.10.15

(33) US

(86) PCT/US2021/071862

(87) WO 2022/082197 2022.04.21

(71) Заявитель:

ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:

Свитана Стефани Энн, Спраулл
Стивен Джеральд, Оуэнс Пол К. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены полиморфы 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты, содержащие их композиции, способы их получения и способы их применения.

A1

202391137

202391137

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577947EA/081

ПОЛИМОРФЫ АГОНИСТА FXR

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

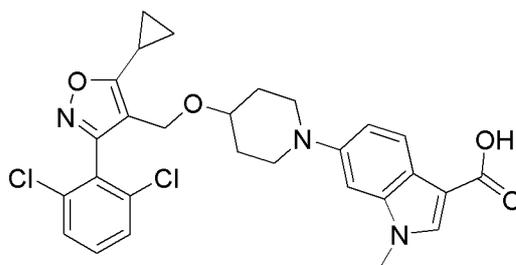
[1] Настоящая заявка испрашивает приоритет и преимущество предварительной заявки на патент США № 63/092,423, поданной 15 октября 2020 г., раскрытие которой полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[2] В настоящем документе предложены полиморфы 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновой кислоты, содержащие их композиции, способы их получения и способы их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[3] Терапевтические агенты, действующие как агонисты фарнезоидного X-рецептора (FXR), обладают потенциалом излечения или улучшения качества жизни пациентов, нуждающихся в лечении нарушений со стороны печени, таких как воспаление печени, фиброз печени, алкогольный фиброз, стеатоз, алкогольный стеатоз, первичный склерозирующий холангит (PSC, ПСХ), первичный билиарный цирроз (PBC, ПБЦ), неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD, НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (NASH, НАСГ). В патенте США № 8,153,624, содержание которого полностью включено в настоящий документ посредством ссылки, раскрыта 6-(4-((5-циклопропил-3-(2,6-дихлорфенил)изоксазол-4-ил)метокси)пиперидин-1-ил)-1-метил-1H-индол-3-карбоновая кислота (обозначаемая в настоящем тексте как Соединение I), которая имеет показанную ниже структуру.



Соединение I

[4] Соединение I представляет собой мощный агонист FXR, разрабатываемый в качестве терапевтического средства для лечения нарушений со стороны печени. Для продвижения кандидатного лекарственного средства, такого как Соединение I, до приемлемого фармацевтического препарата может быть важно определить, имеет ли кандидатное лекарственное средство полиморфные формы, а также относительную стабильность и взаимопревращения этих форм в условиях, которые вероятно могут возникнуть при крупномасштабном производстве, транспортировке, хранении и подготовке к использованию. Возможность контролировать и получать стабильный полиморф с помощью надежного способа производства может иметь ключевое значение

для утверждения регулирующими органами и маркетинга. Способы крупномасштабного производства Соединения I с высокой степенью чистоты можно улучшить за счет применения конкретных полиморфных форм. Соответственно, существует потребность в различных новых полиморфных формах Соединения I с различной химической и физической стабильностью, а также в их композициях и путях применения.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[5] В одном аспекте в настоящем документе предложены полиморфы Соединения I.

[6] В другом аспекте в настоящем документе предложены способы получения полиморфов Соединения I.

[7] В другом аспекте в настоящем документе предложены композиции, содержащие полиморфы Соединения I.

[8] В другом аспекте в настоящем документе предложены способы лечения субъекта, нуждающегося в лечении нарушений со стороны печени, с применением полиморфов Соединения I. Также предложено применение полиморфов Соединения I в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушений со стороны печени.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[9] На ФИГ. 1А показана рентгеновская порошковая дифрактограмма (XRPD) полиморфной Формы I Соединения I.

[10] На ФИГ. 1В показана кривая дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК, DSC) полиморфной Формы I Соединения I.

[11] На ФИГ. 1С показана кривая термогравиметрического анализа (ТГА, TGA) полиморфной Формы I Соединения I.

[12] На ФИГ. 1D показана кривая анализа сорбции влаги (АСВ, MSA) полиморфной Формы I Соединения I.

[13] На ФИГ. 2А показана XRPD-дифрактограмма полиморфной Формы II Соединения I.

[14] На ФИГ. 2В показана кривая ДСК полиморфной Формы II Соединения I.

[15] На ФИГ. 2С показана кривая ТГА полиморфной Формы II Соединения I.

[16] На ФИГ. 2D показана кривая АСВ полиморфной Формы II Соединения I.

[17] На ФИГ. 3А показана XRPD-дифрактограмма полиморфной Формы III Соединения I.

[18] На ФИГ. 3В показана кривая ДСК полиморфной Формы III Соединения I.

[19] На ФИГ. 4А показана XRPD-дифрактограмма полиморфной Формы IV Соединения I.

[20] На ФИГ. 4В показана кривая ДСК полиморфной Формы IV Соединения I.

[21] На ФИГ. 5А показана XRPD-дифрактограмма полиморфной Формы V Соединения I.

[22] На ФИГ. 5В показана кривая ДСК полиморфной Формы V Соединения I.

[23] На ФИГ. 6А показана XRPD-дифрактограмма полиморфной Формы VI Соединения I.

[24] На ФИГ. 6В показана кривая ДСК полиморфной Формы VI Соединения I.

[25] На ФИГ. 7А показана XRPD-диффрактограмма полиморфной Формы VII Соединения I.

[26] На ФИГ. 7В показана кривая ДСК полиморфной Формы VII Соединения I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[27] Используемые в описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное.

[28] Если не указано иное, используемые в описании термины «приблизительно» и «около», когда они используются в связи с дозами, количествами или массовыми процентами ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или массовый процент, которые, как признают специалисты в данной области техники, обеспечивают фармакологический эффект, эквивалентный эффекту, получаемому от указанной дозы, количества или массового процента. В частности, термины «приблизительно» и «около», когда они используются в связи со значением, предполагают отклонение в пределах $\pm 15\%$, в пределах $\pm 10\%$, в пределах $\pm 5\%$, в пределах $\pm 4\%$, в пределах $\pm 3\%$, в пределах $\pm 2\%$, в пределах $\pm 1\%$ или в пределах $\pm 0,5\%$ от указанного значения. Указание на «приблизительно» в отношении значения или параметра в данном документе включает (и описывает) варианты осуществления, которые направлены на это значение или параметр как таковой. Например описание, относящееся к «приблизительно X», включает описание «X».

[29] Используемый в данном документе термин «полиморф» или «полиморфная форма» относится к кристаллической форме соединения. Различные полиморфы могут иметь разные физические свойства, такие как, например, значения температуры плавления, значения теплоты плавления, растворимости, скорости растворения и/или колебательные спектры, в результате расположения или конформации молекул или ионов в кристаллической решетке. Различия в физических свойствах, проявляемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость, плотность (важна для состава и производства продукта) и скорость растворения (важный фактор биодоступности).

[30] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» и родственные ему термины относятся к адъювантам, связующим веществам, разбавителям и т. д., известным специалистам в данной области, которые подходят для введения индивидууму (например, млекопитающему или отличному от млекопитающего организму). Также предусмотрены комбинации двух или более носителей. Фармацевтически приемлемый(-е) носитель(-и) и любые дополнительные компоненты, описанные в настоящем документе, должны быть совместимы для применения при предполагаемом пути введения (например, пероральном или парентеральном) для конкретной лекарственной формы, как будет понятно специалисту в данной области

техники.

[31] В настоящем документе термин «лечение» или «осуществление лечения» означает подход для получения благоприятных или необходимых результатов, в том числе клинических результатов. Для целей настоящего изобретения благоприятные или необходимые результаты включают без ограничения одно или более из следующего: уменьшение одного или более симптомов, возникающих в результате заболевания или нарушения, снижение степени заболевания или нарушения, стабилизация заболевания или нарушения (например, предотвращение или отсрочка ухудшения заболевания или нарушения), отсрочка возникновения или рецидива заболевания или нарушения, отсрочка или замедление прогрессирования заболевания или нарушения, улучшение состояния при заболевании или нарушении, обеспечение ремиссии (частичной или полной) заболевания или нарушения, снижение дозы одного или нескольких других лекарственных препаратов, необходимых для лечения заболевания или нарушения, усиление эффекта другого лекарственного препарата, используемого для лечения заболевания или нарушения, замедление прогрессирования заболевания или нарушения, повышение качества жизни и/или увеличение продолжительности жизни пациента. Под «лечением» также понимается уменьшение патологических последствий заболевания или нарушения. Способы согласно настоящему изобретению предусматривают любой один или более из этих аспектов лечения.

[32] Термин «субъект» относится к животному, включая без ограничения примата (*например*, человека), обезьяну, корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как человек.

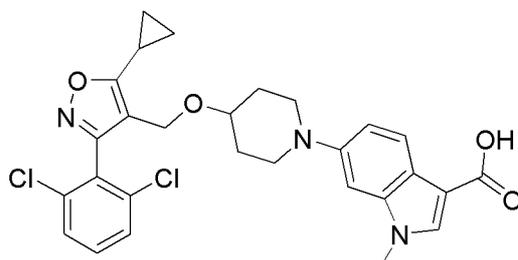
[33] В настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения или композиции, достаточному для лечения определенного нарушения, состояния или заболевания, например для улучшения, облегчения, ослабления и/или отсрочки одного или нескольких из его симптомов.

[34] В настоящем документе термин «по существу такой, как показано на/в» применительно, например, к XRPD-дифрактограмме, кривой ДСК, кривой ТГА или кривой АСВ включает кривую или график, который не обязательно идентичны тем, которые показаны в настоящем документе, но находятся в пределах ошибок или отклонений эксперимента по мнению специалиста в данной области техники с обычным уровнем подготовки.

[35] В настоящем документе термин «по существу не содержит» означает, что композиция содержит указанное вещество или вещества в количестве менее приблизительно 25%, менее приблизительно 20%, менее приблизительно 15%, менее приблизительно 10%, менее приблизительно 5%, менее приблизительно 4%, менее приблизительно 3%, менее приблизительно 2% или менее приблизительно 1% по массе.

Полиморфы

[36] В одном аспекте в настоящем документе предложен полиморф Соединения I, который имеет структуру, показанную ниже. В некоторых вариантах осуществления полиморф сольватирован. В некоторых вариантах осуществления полиморф не сольватирован.



Соединение I

[37] Полиморфы могут обладать такими свойствами, как биодоступность и стабильность в определенных условиях, которые подходят для медицинского или фармацевтического применения.

[38] Полиморф Соединения I может обеспечивать преимущества биодоступности и стабильности и может быть подходящим для применения в качестве активного вещества в фармацевтической композиции. Изменения в кристаллической структуре фармацевтической лекарственной субстанции могут влиять на скорость растворения (что может влиять на биодоступность и т. д.), технологичность (например, простоту обращения, простоту очистки, способность постоянно получать дозы известной концентрации и т. д.) и стабильность (например, термическая стабильность, срок годности (в том числе устойчивость к разложению) и т. д.) фармацевтического лекарственного препарата. Такие изменения могут влиять на способы получения или составления фармацевтических композиций в различных лекарственных формах или формах доставки, таких как твердые пероральные лекарственные формы, в том числе таблетки и капсулы. По сравнению с другими формами, такими как некристаллические или аморфные формы, полиморфы могут обеспечивать желаемую или подходящую гигроскопичность, контроль размера частиц, скорость растворения, растворимость, чистоту, физическую и химическую стабильность, технологичность, выход, воспроизводимость и/или контроль процесса. Таким образом, полиморфы Соединения I могут обеспечивать преимущества, заключающиеся в улучшении способа производства активного вещества, стабильности или возможности хранения формы лекарственного продукта активного вещества, или иметь подходящую биодоступность и/или стабильность в качестве активного вещества.

[39] Было обнаружено, что применение определенных условий, таких как применение разных растворителей и/или температур, приводит к получению различных полиморфов Соединения I, в том числе полиморфных Форм I-VII, описанных в настоящем документе, которые могут проявлять одну или более благоприятных характеристик, описанных в данном документе. Способы получения полиморфов, описанные в настоящем документе, и характеристика этих полиморфов более подробно описаны ниже.

Форма I

[40] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена полиморфная Форма I Соединения I.

[41] В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 1А. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для Формы I с применением XRPD, показаны в Таблице 1.

Таблица 1

Угол/ 2θ	Интенсивность, %
7,44	10
8,30	2
9,48	34
11,69	24
11,81	32
13,16	19
13,92	30
14,40	43
14,92	35
15,51	43
15,94	7
16,70	24
17,84	25
18,77	33
19,20	39
20,48	100
21,12	13
21,35	19
22,08	6
22,54	8
23,24	20
23,60	24
24,04	11
24,41	23
24,74	45
25,23	14
26,51	9
26,81	14
27,13	7
27,47	5
28,03	5
29,05	5
29,78	10
30,57	10
31,38	10

[42] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма I имеет XRPD-дифрактограмму, которая демонстрирует по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять

пиков при углах 2-тета с наибольшей интенсивностью на XRPD-дифрактограмме, как показано на ФИГ. 1А или как приведено в Таблице 1. Следует понимать, что относительная интенсивность может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая получение образца, подготовку, прибор, аналитическую процедуру и настройки, используемые для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и значения пиков могут варьировать в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы I, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы I, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы I, могут варьировать в пределах $\pm 0,4$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы I, могут варьировать в пределах $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы I, могут варьировать в пределах $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[43] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма I имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,40 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$ и $24,74 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма I имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,40 \pm 0,20$, $15,51 \pm 0,20$, $19,20 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$ и $24,74 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма I имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $9,48 \pm 0,20$, $11,81 \pm 0,20$, $13,92 \pm 0,20$, $14,40 \pm 0,20$, $14,92 \pm 0,20$, $15,51 \pm 0,20$, $18,77 \pm 0,20$, $19,20 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$ и $24,74 \pm 0,20$ градуса.

[44] В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 1В. В некоторых вариантах осуществления Форма I характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $215,5$ °С, как определено методом ДСК. В некоторых вариантах осуществления Форма I характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре $215,5 \pm 2$ °С (например, $215,5 \pm 1,9$ °С, $215,5 \pm 1,8$ °С, $215,5 \pm 1,7$ °С, $215,5 \pm 1,6$ °С, $215,5 \pm 1,5$ °С, $215,5 \pm 1,4$ °С, $215,5 \pm 1,3$ °С, $215,5 \pm 1,2$ °С, $215,5 \pm 1$ °С, $215,5 \pm 0,9$ °С, $215,5 \pm 0,8$ °С, $215,5 \pm 0,7$ °С, $215,5 \pm 0,6$ °С, $215,5 \pm 0,5$ °С, $215,5 \pm 0,4$ °С, $215,5 \pm 0,3$ °С, $215,5 \pm 0,2$ °С или $215,5 \pm 0,1$ °С), как определено методом ДСК.

[45] В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет кривую ТГА, по существу такую, как показано на ФИГ. 1С. В некоторых вариантах осуществления Форма I не демонстрирует потери массы при температуре ниже приблизительно $213,0$ °С, как определено методом ТГА.

[46] В некоторых вариантах осуществления Форма I имеет кривую АСВ, по

существу такую, как показано на ФИГ. 1D.

[47] В некоторых вариантах осуществления Формы I имеют место по меньшей мере один, по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или все из следующих обстоятельств (a)-(g):

(a) Форма I имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,40 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$ и $24,74 \pm 0,20$ градуса; XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих $14,40 \pm 0,20$, $15,51 \pm 0,20$, $19,20 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$ и $24,74 \pm 0,20$ градуса; или XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих $9,48 \pm 0,20$, $11,81 \pm 0,20$, $13,92 \pm 0,20$, $14,40 \pm 0,20$, $14,92 \pm 0,20$, $15,51 \pm 0,20$, $18,77 \pm 0,20$, $19,20 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$ и $24,74 \pm 0,20$ градуса;

(b) Форма I имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 1A;

(c) Форма I характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $215,5$ °C, как определено методом ДСК;

(d) Форма I имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 1B;

(e) Форма I не демонстрирует потери массы при температуре ниже приблизительно $213,0$ °C как определено методом ТГА;

(f) Форма I имеет кривую ТГА, по существу такую, как показано на ФИГ. 1C; и

(g) Форма I имеет кривую АСВ, по существу такую, как показано на ФИГ. 1D.

Форма II

[48] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена полиморфная Форма II Соединения I.

[49] В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 2A. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для Формы II с применением XRPD, показаны в Таблице 2.

Таблица 2

Угол/ 2θ	Интенсивность, %
6,39	42
9,37	42
11,18	31
11,82	45
12,80	39
13,16	37
14,50	73
15,56	64
16,05	39
17,01	57
18,43	42
19,13	37
19,33	42
20,00	81
20,52	33

21,09	100
21,62	33
22,05	34
22,61	39
23,04	81
23,24	59
23,58	60
24,15	36
24,68	31
25,09	31
25,69	47
25,91	44
26,20	39
26,52	28
27,13	61
27,39	31
27,79	30
28,31	28
28,89	26
29,63	26
30,27	31

[50] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма II имеет XRPD-дифрактограмму, которая демонстрирует по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять пиков при углах 2-тета с наибольшей интенсивностью на XRPD-дифрактограмме, по существу такой, как показано на ФИГ. 2А или как приведено в Таблице 2. Следует понимать, что относительная интенсивность может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая получение образца, подготовку, прибор, аналитическую процедуру и настройки, используемые для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и значения пиков могут варьировать в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы II, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы II, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы II, могут варьировать в пределах $\pm 0,4$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы II, могут варьировать в пределах $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы II, могут варьировать в пределах $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[51] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма II имеет XRPD-

дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $20,00 \pm 0,20$, $21,09 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма II имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,50 \pm 0,20$, $15,56 \pm 0,20$, $20,00 \pm 0,20$, $21,09 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма II имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,50 \pm 0,20$, $15,56 \pm 0,20$, $17,01 \pm 0,20$, $20,00 \pm 0,20$, $21,09 \pm 0,20$, $23,04 \pm 0,20$, $23,24 \pm 0,20$, $23,58 \pm 0,20$, $25,69 \pm 0,20$ и $27,13 \pm 0,20$ градуса.

[52] В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 2В. В некоторых вариантах осуществления Форма II характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $206,7$ °С, как определено методом ДСК. В некоторых вариантах осуществления Форма II характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $206,7 \pm 2$ °С (например, $206,7 \pm 1,9$ °С, $206,7 \pm 1,8$ °С, $206,7 \pm 1,7$ °С, $206,7 \pm 1,6$ °С, $206,7 \pm 1,5$ °С, $206,7 \pm 1,4$ °С, $206,7 \pm 1,3$ °С, $206,7 \pm 1,2$ °С, $206,7 \pm 1,1$ °С, $206,7 \pm 1$ °С, $206,7 \pm 0,9$ °С, $206,7 \pm 0,8$ °С, $206,7 \pm 0,7$ °С, $206,7 \pm 0,6$ °С, $206,7 \pm 0,5$ °С, $206,7 \pm 0,4$ °С, $206,7 \pm 0,3$ °С, $206,7 \pm 0,2$ °С или $206,7 \pm 0,1$ °С), как определено методом ДСК.

[53] В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет кривую ТГА, по существу такую, как показано на ФИГ. 2С. В некоторых вариантах осуществления Форма II не демонстрирует потери массы при температуре ниже приблизительно $202,3$ °С, как определено методом ТГА.

[54] В некоторых вариантах осуществления Форма II имеет кривую АСВ, по существу такую, как показано на ФИГ. 2D.

[55] В некоторых вариантах осуществления Формы II, по меньшей мере один имеют место по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть или все из следующих обстоятельств (a)-(g):

(a) Форма II имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $20,00 \pm 0,20$, $21,09 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса; XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,50 \pm 0,20$, $15,56 \pm 0,20$, $20,00 \pm 0,20$, $21,09 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса; или XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,50 \pm 0,20$, $15,56 \pm 0,20$, $17,01 \pm 0,20$, $20,00 \pm 0,20$, $21,09 \pm 0,20$, $23,04 \pm 0,20$, $23,24 \pm 0,20$, $23,58 \pm 0,20$, $25,69 \pm 0,20$ и $27,13 \pm 0,20$ градуса;

(b) Форма II имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 2А;

(c) Форма II характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $206,7$ °С, как определено методом ДСК;

(d) Форма II имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 2В;

(e) Форма II не демонстрирует потери массы при температуре ниже приблизительно $202,3$ °С, как определено методом ТГА;

(f) Форма II имеет кривую ТГА, по существу такую, как показано на ФИГ. 2С; и

(g) Форма II имеет кривую АСВ, по существу такую, как показано на ФИГ. 2D.

Форма III

[56] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена полиморфная Форма III Соединения I.

[57] В некоторых вариантах осуществления Форма III имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 3A. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для Формы III с применением XRPD, показаны в Таблице 3.

Таблица 3

Угол/2 θ	Интенсивность, %
7,40	67
9,79	30
12,16	48
12,43	43
13,56	37
14,27	100
15,39	23
16,03	22
17,50	23
17,87	27
18,75	26
19,06	28
19,77	40
20,25	24
21,03	33
22,10	32
22,58	42
23,04	55
25,69	44
26,85	30

[58] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма III имеет XRPD-дифрактограмму, которая демонстрирует по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять пиков при углах 2-тета с наибольшей интенсивностью на XRPD-дифрактограмме, по существу такой, как показано на ФИГ. 3A или как приведено в Таблице 3. Следует понимать, что относительная интенсивность может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая получение образца, подготовку, прибор, аналитическую процедуру и настройки, используемые для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и значения пиков могут варьировать в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы III, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной

Формы III, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы III, могут варьировать в пределах $\pm 0,4$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы III, могут варьировать в пределах $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы III, могут варьировать в пределах $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[59] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма III имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $7,40 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма III имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $7,40 \pm 0,20$, $12,16 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $23,04 \pm 0,20$ и $25,69 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма III имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $7,40 \pm 0,20$, $12,16 \pm 0,20$, $12,43 \pm 0,20$, $13,56 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $19,77 \pm 0,20$, $21,03 \pm 0,20$, $22,58 \pm 0,20$, $23,04 \pm 0,20$ и $25,69 \pm 0,20$ градуса.

[60] В некоторых вариантах осуществления Форма III имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 3В. В некоторых вариантах осуществления Форма III характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $215,0$ °С, как определено методом ДСК. В некоторых вариантах осуществления Форма III характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $215,0 \pm 2$ °С (например, $215,0 \pm 1,9$ °С, $215,0 \pm 1,8$ °С, $215,0 \pm 1,7$ °С, $215,0 \pm 1,6$ °С, $215,0 \pm 1,5$ °С, $215,0 \pm 1,4$ °С, $215,0 \pm 1,3$ °С, $215,0 \pm 1,2$ °С, $215,0 \pm 1,1$ °С, $215,0 \pm 1$ °С, $215,0 \pm 0,9$ °С, $215,0 \pm 0,8$ °С, $215,0 \pm 0,7$ °С, $215,0 \pm 0,6$ °С, $215,0 \pm 0,5$ °С, $215,0 \pm 0,4$ °С, $215,0 \pm 0,3$ °С, $215,0 \pm 0,2$ °С или $215,0 \pm 0,1$ °С), как определено методом ДСК.

[61] В некоторых вариантах осуществления Формы III имеют место по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три или все из следующих обстоятельств (a)-(d):

(a) Форма III имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $7,40 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса; XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $7,40 \pm 0,20$, $12,16 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $23,04 \pm 0,20$ и $25,69 \pm 0,20$ градуса; или XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $7,40 \pm 0,20$, $12,16 \pm 0,20$, $12,43 \pm 0,20$, $13,56 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $19,77 \pm 0,20$, $21,03 \pm 0,20$, $22,58 \pm 0,20$, $23,04 \pm 0,20$ и $25,69 \pm 0,20$ градуса;

(b) Форма III имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 3А;

(c) Форма III характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $215,0$ °С, как определено методом ДСК; и

(d) Форма III имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 3В.

Форма IV

[62] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена полиморфная Форма IV Соединения I.

[63] В некоторых вариантах осуществления Форма IV имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 4А. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для Формы IV с применением XRPD, показаны в Таблице 4.

Таблица 4

Угол/2 θ	Интенсивность, %
6,81	10
8,99	27
10,77	11
11,75	19
13,20	25
13,64	27
14,83	28
14,93	37
16,71	15
18,18	14
18,97	100
19,86	35
20,02	15
21,36	11
21,59	9
22,17	12
22,43	10
23,20	10
23,37	13
23,82	17
24,43	47
24,58	33
25,40	21
26,08	6
26,65	7
27,40	6
27,91	6
28,04	6
28,69	12

[64] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма IV имеет XRPD-дифрактограмму, которая демонстрирует по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять пиков при углах 2-тета с наибольшей интенсивностью на XRPD-дифрактограмме, по существу такой, как показано на ФИГ. 4А или как приведено в Таблице 4. Следует понимать, что относительная интенсивность может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая получение образца, подготовку, прибор, аналитическую процедуру и

настройки, используемые для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и значения пиков могут варьировать в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы IV, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы IV, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы IV, могут варьировать в пределах $\pm 0,4$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы IV, могут варьировать в пределах $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы IV, могут варьировать в пределах $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[65] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма IV имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,93 \pm 0,20$, $18,97 \pm 0,20$ и $24,43 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма IV имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,93 \pm 0,20$, $18,97 \pm 0,20$, $19,86 \pm 0,20$, $24,43 \pm 0,20$ и $24,58 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма IV имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $8,99 \pm 0,20$, $13,20 \pm 0,20$, $13,64 \pm 0,20$, $14,83 \pm 0,20$, $14,93 \pm 0,20$, $18,97 \pm 0,20$, $19,86 \pm 0,20$, $24,43 \pm 0,20$, $24,58 \pm 0,20$ и $25,40 \pm 0,20$ градуса.

[66] В некоторых вариантах осуществления Форма IV имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 4В. В некоторых вариантах осуществления Форма IV характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $216,3$ °C, как определено методом ДСК. В некоторых вариантах осуществления Форма IV характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $216,3 \pm 2$ °C (например, $216,3 \pm 1,9$ °C, $216,3 \pm 1,8$ °C, $216,3 \pm 1,7$ °C, $216,3 \pm 1,6$ °C, $216,3 \pm 1,5$ °C, $216,3 \pm 1,4$ °C, $216,3 \pm 1,3$ °C, $216,3 \pm 1,2$ °C, $216,3 \pm 1,1$ °C, $216,3 \pm 1$ °C, $216,3 \pm 0,9$ °C, $216,3 \pm 0,8$ °C, $216,3 \pm 0,7$ °C, $216,3 \pm 0,6$ °C, $216,3 \pm 0,5$ °C, $216,3 \pm 0,4$ °C, $216,3 \pm 0,3$ °C, $216,3 \pm 0,2$ °C или $216,3 \pm 0,1$ °C), как определено методом ДСК.

[67] В некоторых вариантах осуществления Формы IV имеют место по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три или все из следующих обстоятельств (a)-(d):

(a) Форма IV имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,93 \pm 0,20$, $18,97 \pm 0,20$ и $24,43 \pm 0,20$ градуса; XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих $14,93 \pm 0,20$, $18,97 \pm 0,20$, $19,86 \pm 0,20$, $24,43 \pm 0,20$ и $24,58 \pm 0,20$ градуса; или XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-

тета, составляющих $8,99 \pm 0,20$, $13,20 \pm 0,20$, $13,64 \pm 0,20$, $14,83 \pm 0,20$, $14,93 \pm 0,20$, $18,97 \pm 0,20$, $19,86 \pm 0,20$, $24,43 \pm 0,20$, $24,58 \pm 0,20$ и $25,40 \pm 0,20$ градуса;

(b) Форма IV имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 4А;

(c) Форма IV характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $216,3$ °С, как определено методом ДСК; и

(d) Форма IV имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 4В.

Форма V

[68] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена полиморфная Форма V Соединения I.

[69] В некоторых вариантах осуществления Форма V имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 5А. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для Формы V с применением XRPD, показаны в Таблице 5.

Таблица 5

Угол/2 θ	Интенсивность, %
6,49	100
7,77	22
10,44	48
11,49	25
12,02	26
12,62	25
12,74	24
13,1	38
14,06	31
14,27	21
15,25	27
15,56	19
16,04	44
17,01	19
17,96	20
18,31	44
18,8	26
19,39	21
19,62	23
20,16	44
20,85	23
21,68	18
22,36	57
23,15	35
23,63	80
23,99	27
24,62	28
25,21	21
25,55	16
26,26	23
26,8	18

27,32	16
27,84	20
28,28	15
28,97	24

[70] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма V имеет XRPD-дифрактограмму, которая демонстрирует по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять пиков при углах 2-тета с наибольшей интенсивностью на XRPD-дифрактограмме, по существу такой, как показано на ФИГ. 5А или как приведено в Таблице 5. Следует понимать, что относительная интенсивность может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая получение образца, подготовку, прибор, аналитическую процедуру и настройки, используемые для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и значения пиков могут варьировать в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы V, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы V, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы V, могут варьировать в пределах $\pm 0,4$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы V, могут варьировать в пределах $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы V, могут варьировать в пределах $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[71] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма V имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,49 \pm 0,20$, $22,36 \pm 0,20$ и $23,63 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма V имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,49 \pm 0,20$, $10,44 \pm 0,20$, $16,04 \pm 0,20$, $22,36 \pm 0,20$ и $23,63 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма V имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,49 \pm 0,20$, $10,44 \pm 0,20$, $13,10 \pm 0,20$, $14,06 \pm 0,20$, $16,04 \pm 0,20$, $18,31 \pm 0,20$, $20,16 \pm 0,20$, $22,36 \pm 0,20$, $23,15 \pm 0,20$ и $23,63 \pm 0,20$ градуса.

[72] В некоторых вариантах осуществления Форма V имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 5В. В некоторых вариантах осуществления Форма V характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $180,3$ °С, начало экзотермы при температуре приблизительно $182,6$ °С и/или начало эндотермы при температуре приблизительно $213,6$ °С, как определено методом ДСК.

[73] В некоторых вариантах осуществления Формы V имеют место по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три или все из следующих

обстоятельств (a)-(d):

(a) Форма V имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,49 \pm 0,20$, $22,36 \pm 0,20$ и $23,63 \pm 0,20$ градуса; XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих $6,49 \pm 0,20$, $10,44 \pm 0,20$, $16,04 \pm 0,20$, $22,36 \pm 0,20$ и $23,63 \pm 0,20$ градуса; или XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих $6,49 \pm 0,20$, $10,44 \pm 0,20$, $13,10 \pm 0,20$, $14,06 \pm 0,20$, $16,04 \pm 0,20$, $18,31 \pm 0,20$, $20,16 \pm 0,20$, $22,36 \pm 0,20$, $23,15 \pm 0,20$ и $23,63 \pm 0,20$ градуса;

(b) Форма V имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 5А;

(c) Форма V характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $180,3$ °С, начало экзотермы при температуре приблизительно $182,6$ °С и/или начало эндотермы при температуре приблизительно $213,6$ °С, как определено методом ДСК; и

(d) Форма V имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 5В.

Форма VI

[74] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена полиморфная Форма VI Соединения I.

[75] В некоторых вариантах осуществления Форма VI имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 6А. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для Формы VI с применением XRPD, показаны в Таблице 6.

Таблица 6

Угол/ 2θ	Интенсивность, %
6,20	98
6,51	78
9,92	64
10,57	60
11,31	62
12,24	75
12,66	64
13,18	76
13,55	76
14,26	74
15,12	82
16,29	66
17,39	61
18,55	60
19,20	59
20,36	67
21,89	78
22,55	74
24,25	100

[76] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма VI имеет XRPD-дифрактограмму, которая демонстрирует по меньшей мере два, по меньшей мере три, по

меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять пиков при углах 2-тета с наибольшей интенсивностью на XRPD-дифрактограмме, по существу такой, как показано на ФИГ. 6А или как приведено в Таблице 6. Следует понимать, что относительная интенсивность может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая получение образца, подготовку, прибор, аналитическую процедуру и настройки, используемые для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и значения пиков могут варьировать в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VI, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VI, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VI, могут варьировать в пределах $\pm 0,4$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VI, могут варьировать в пределах $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VI, могут варьировать в пределах $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[77] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма VI имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,20 \pm 0,20$, $15,12 \pm 0,20$ и $24,25 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма VI имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,20 \pm 0,20$, $6,51 \pm 0,20$, $15,12 \pm 0,20$, $21,89 \pm 0,20$ и $24,25 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма VI имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,20 \pm 0,20$, $6,51 \pm 0,20$, $12,24 \pm 0,20$, $13,18 \pm 0,20$, $13,55 \pm 0,20$, $14,26 \pm 0,20$, $15,12 \pm 0,20$, $21,89 \pm 0,20$, $22,55 \pm 0,20$ и $24,25 \pm 0,20$ градуса.

[78] В некоторых вариантах осуществления Форма VI имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 6В. В некоторых вариантах осуществления Форма VI характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $177,3$ °С, начало экзотермы при температуре приблизительно $180,1$ °С и/или начало эндотермы при температуре приблизительно $208,9$ °С, как определено методом ДСК.

[79] В некоторых вариантах осуществления Формы VI имеют место по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три или все из следующих обстоятельств (a)-(d):

(a) Форма VI имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,20 \pm 0,20$, $15,12 \pm 0,20$ и $24,25 \pm 0,20$ градуса; XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих $6,20 \pm 0,20$, $6,51 \pm 0,20$, $15,12 \pm 0,20$,

21,89±0,20 и 24,25±0,20 градуса; или XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих 6,20±0,20, 6,51±0,20, 12,24±0,20, 13,18±0,20, 13,55±0,20, 14,26±0,20, 15,12±0,20, 21,89±0,20, 22,55±0,20 и 24,25±0,20 градуса;

(b) Форма VI имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 6А;

(c) Форма VI характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно 177,3 °С, начало экзотермы при температуре приблизительно 180,1°С и/или начало эндотермы при температуре приблизительно 208,9 °С, как определено методом ДСК; и

(d) Форма VI имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 6В.

Форма VII

[80] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложена полиморфная Форма VII Соединения I.

[81] В некоторых вариантах осуществления Форма VII имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 7А. Углы 2-тета и относительные интенсивности пиков, которые можно наблюдать для Формы VII с применением XRPD, показаны в Таблице 7.

Таблица 7

Угол/2θ	Интенсивность, %
6,85	24
10,44	17
11,24	17
11,74	49
11,85	33
12,48	14
12,77	20
13,08	33
13,36	30
13,94	42
15,16	19
15,39	21
16,43	21
17,44	27
17,79	12
18,58	11
19,88	64
20,47	17
20,99	17
22,67	38
23,63	100
24,08	29
25,02	11
25,4	16
25,72	17
26,41	14
26,9	12

Угол/ 2θ	Интенсивность, %
27,36	11
27,98	8
28,52	15
28,79	9

[82] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма VII имеет XRPD-дифрактограмму, которая демонстрирует по меньшей мере два, по меньшей мере три, по меньшей мере четыре, по меньшей мере пять, по меньшей мере шесть, по меньшей мере семь, по меньшей мере восемь, по меньшей мере девять или по меньшей мере десять пиков при углах 2-тета с наибольшей интенсивностью на XRPD-дифрактограмме, по существу такой, как показано на ФИГ. 7А или как приведено в Таблице 7. Следует понимать, что относительная интенсивность может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая получение образца, подготовку, прибор, аналитическую процедуру и настройки, используемые для получения спектра. Относительная интенсивность пиков и значения пиков могут варьировать в пределах ошибки эксперимента. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VII, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса, $\pm 0,4$ градуса, $\pm 0,2$ градуса или $\pm 0,1$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VII, могут варьировать в пределах $\pm 0,6$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VII, могут варьировать в пределах $\pm 0,4$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VII, могут варьировать в пределах $\pm 0,2$ градуса 2-тета. В некоторых вариантах осуществления приведенные в настоящем документе значения пиков, в том числе для полиморфной Формы VII, могут варьировать в пределах $\pm 0,1$ градуса 2-тета.

[83] В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма VII имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $11,74 \pm 0,20$, $19,88 \pm 0,20$ и $23,63 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма VII имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $11,74 \pm 0,20$, $13,94 \pm 0,20$, $19,88 \pm 0,20$, $22,67 \pm 0,20$ и $23,63 \pm 0,20$ градуса. В некоторых вариантах осуществления полиморфная Форма VII имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $11,74 \pm 0,20$, $11,85 \pm 0,20$, $13,08 \pm 0,20$, $13,36 \pm 0,20$, $13,94 \pm 0,20$, $17,44 \pm 0,20$, $19,88 \pm 0,20$, $22,67 \pm 0,20$, $23,63 \pm 0,20$ и $24,08 \pm 0,20$ градуса.

[84] В некоторых вариантах осуществления Форма VII имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 7В. В некоторых вариантах осуществления Форма VII характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно $180,2$ °С, начало экзотермы при температуре приблизительно $182,4$ °С, начало эндотермы при температуре приблизительно $205,5$ °С и/или начало эндотермы при

температуре приблизительно 211,7 °С, как определено методом ДСК.

[85] В некоторых вариантах осуществления Формы VII имеют место по меньшей мере одно, по меньшей мере два, по меньшей мере три или все из следующих обстоятельств (a)-(d):

(a) Форма VII имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих 11,74±0,20, 19,88±0,20 и 23,63±0,20 градуса; XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих 11,74±0,20, 13,94±0,20, 19,88±0,20, 22,67±0,20 и 23,63±0,20 градуса; или XRPD-дифрактограмму, имеющую пики при углах 2-тета, составляющих 11,74±0,20, 11,85±0,20, 13,08±0,20, 13,36±0,20, 13,94±0,20, 17,44±0,20, 19,88±0,20, 22,67±0,20, 23,63±0,20 и 24,08±0,20 градуса;

(b) Форма VII имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 7А;

(c) Форма VII характеризуется тем, что она имеет начало эндотермы при температуре приблизительно 180,2 °С, начало экзотермы при температуре приблизительно 182,4 °С, начало эндотермы при температуре приблизительно 205,5°С и/или начало эндотермы при температуре приблизительно 211,7 °С, как определено методом ДСК; и

(d) Форма VII имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 7В.

Композиции

[86] В другом аспекте в настоящем документе предложена композиция, содержащая полиморфную форму, раскрытую в настоящем документе (например, Форму I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесь). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Форму I. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Форму II. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Форму III. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Форму IV. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Форму V. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Форму VI. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит Форму VII. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

[87] В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая Форму I Соединения I. В некоторых вариантах осуществления указанная композиция по существу не содержит других полиморфных форм Соединения I. В некоторых вариантах осуществления указанная композиция по существу не содержит аморфной или некристаллической формы Соединения I.

[88] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей Форму I Соединения I, по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 0,3%, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 0,8%, по меньшей мере приблизительно 1,0%, по меньшей мере приблизительно 5,0%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере

мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или по меньшей мере 99,9% по массе Соединения I существует в Форме VI.

[99] В некоторых вариантах осуществления предложена композиция, содержащая Форму VII Соединения I. В некоторых вариантах осуществления указанная композиция по существу не содержит других полиморфных форм Соединения I. В некоторых вариантах осуществления указанная композиция по существу не содержит аморфной или не-кристаллической формы Соединения I.

[100] В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей Форму VII Соединения I, по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 0,3%, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 0,8%, по меньшей мере приблизительно 1,0%, по меньшей мере приблизительно 5,0%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или по меньшей мере 99,9% по массе от всей композиции составляет Форма VII. В некоторых вариантах осуществления композиции, содержащей Форму VII Соединения I, по меньшей мере приблизительно 0,1%, по меньшей мере приблизительно 0,3%, по меньшей мере приблизительно 0,5%, по меньшей мере приблизительно 0,8%, по меньшей мере приблизительно 1,0%, по меньшей мере приблизительно 5,0%, по меньшей мере приблизительно 10%, по меньшей мере приблизительно 20%, по меньшей мере приблизительно 30%, по меньшей мере приблизительно 40%, по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 85%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 96%, по меньшей мере приблизительно 97%, по меньшей мере приблизительно 98%, по меньшей мере приблизительно 99% или по меньшей мере 99,9% по массе Соединения I существует в Форме VII.

[101] В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула,

содержащая одну или более полиморфных форм, описанных в настоящем документе (например, Форму I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесь), и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая полиморфную Форму I Соединения I, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая полиморфную Форму II Соединения I, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая полиморфную Форму III Соединения I, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая полиморфную Форму IV Соединения I, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая полиморфную Форму V Соединения I, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая полиморфную Форму VI Соединения I, и один или более фармацевтически приемлемых носителей. В некоторых вариантах осуществления предложена таблетка или капсула, содержащая полиморфную Форму VII Соединения I, и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

Способы получения

Форма I

[102] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения Формы I Соединения I, включающий суспендирование раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит спирт (например, метанол, этанол или изопропанол), ацетат (например, изопропилацетат или этилацетат), воду или их смесь. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит спирт. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит метанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит этилацетат. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит смесь изопропанола и воды. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при температуре приблизительно 25 °С.

Форма II

[103] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения Формы II Соединения I, включающий суспендирование раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит ацетон или ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления суспендирование осуществляют при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления указанная повышенная температура составляет 80 °С, приблизительно 75 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 65 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 55 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 45 °С или

приблизительно 40 °С.

Форма III

[104] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения Формы III Соединения I, включающий паровую диффузию раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит смесь тетрагидрофурана (ТГФ) и диэтилового эфира.

Форма IV

[105] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения Формы IV Соединения I, включающий медленное охлаждение раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит смесь метанола и воды.

Форма V

[106] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения Формы V Соединения I, включающий паровую диффузию раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит смесь ТГФ и гексана.

Форма VI

[107] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения Формы VI Соединения I, включающий медленное выпаривание раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит смесь ацетона и ацетонитрила.

Форма VII

[108] В некоторых вариантах осуществления предложен способ получения Формы VII Соединения I, включающий кристаллизацию раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит хлороформ.

Способы применения

[109] В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения нарушения со стороны печени у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества полиморфной формы, описанной в настоящем документе (например, Формы I, II, III, IV, V, VI, VII или их смеси). В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой НАЖБП или НАСГ. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой НАЖБП. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой НАСГ. В некоторых вариантах осуществления пациента подвергают биопсии печени. В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает получение результатов биопсии печени.

[110] В некоторых вариантах осуществления предложен способ задержки или замедления прогрессирования НАЖБП в НАСГ у пациента (например, человека-пациента), нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного

количества полиморфной формы, раскрытой в настоящем документе (например, Формы I, II, III, IV, V, VI, VII или их смеси).

[111] Соединение I распределяется преимущественно в печени, что, без привязки к теории, должно давать соединению возможность достигать его мишени - FXR в печени при меньшем объеме нежелательных побочных эффектов. Например, концентрация Соединения I в печени приблизительно в 20 раз выше, чем в плазме, почке, легких, сердце и коже. Это свойство, вероятно, будет особенно полезным для уязвимых популяций, таких как дети, пожилые и люди с сопутствующими заболеваниями.

[112] Далее, зуд является хорошо задокументированным нежелательным эффектом нескольких агонистов FXR и может вызвать дискомфорт у пациента, снижение качества жизни пациента и повысить вероятность прекращения лечения. Зуд особенно обременителен при показаниях, например описанных в настоящем документе, таких как НАСГ, для которых вероятно хроническое введение препарата. Тканеспецифичность Соединения I, в частности тенденция к распределению в печени по сравнению с тканью кожи, является удивительным и непредсказуемым эффектом, который увеличивает вероятность того, что это соединение не будет вызывать кожный зуд, и на данный момент данная теория подтверждается испытаниями на людях.

[113] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения нарушения со стороны печени у пациента, нуждающегося в этом (например, пациента-человека), агонистом FXR, который преимущественно распределяется в ткани печени по сравнению с тканями одного или более из почки, легкого, сердца, кожи, причем способ включает введение терапевтически эффективного количества указанного агониста FXR, при этом агонист FXR представляет собой полиморфную форму, раскрытую в настоящем документе (например, Форму I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесь).

[114] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения нарушения со стороны печени у пациента, нуждающегося в этом агонистом FXR, таким как полиморфная форма, раскрытая в настоящем документе (например, Форма I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесь), причем указанный агонист FXR не активирует сигнализацию TGR5. В некоторых вариантах осуществления уровень FXR-регулируемого гена повышается. В некоторых вариантах осуществления уровень малого гетеродимерного партнера (SHP), экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP) и фактора роста фибробластов 19 (FGF-19) повышен. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны печени представляет собой НАСГ.

[115] В некоторых вариантах осуществления предложен способ уменьшения повреждения печени, включающий введение агониста FXR, такого как полиморфная форма, раскрытая в настоящем документе (например, Форма I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесь), индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления снижается выраженность фиброза. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень экспрессии одного или более маркеров фиброза. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень экспрессии Ccr2, Colla1, Colla2, Colla3, Cxcr3, Dcn,

Hgf, Il1a, Inhbe, Lox, Loxl1, Loxl2, Loxl3, Mmp2, pdgfb, Plau, Serpine1, Perpinh1, Snai, Tgfb1, Tgfb3, Thbs1, Thbs2, Timp2 и/или Timp3. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень коллагена. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень фрагментов коллагена. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается приблизительно в 2 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 4 раза или приблизительно в 5 раз.

[116] В некоторых вариантах осуществления предложен способ уменьшения повреждения печени, включающий введение агониста FXR, такого как полиморфная форма, раскрытая в настоящем документе (например, Форма I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесь), индивидууму, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления снижается воспаление. В некоторых вариантах осуществления изобретения снижаются уровни одного или более маркеров воспаления. В некоторых вариантах осуществления снижается уровень экспрессии Adgre1, Ccr2, Ccr5, Il1A и/или Tlr4. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера воспаления снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень экспрессии маркера фиброза снижается приблизительно в 2 раза, приблизительно в 3 раза, приблизительно в 4 раза или приблизительно в 5 раз.

[117] В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает у пациента зуда, превосходящего по тяжести 2 степень. В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает у пациента зуда, превосходящего по тяжести 1 степень. В некоторых вариантах осуществления введение не вызывает зуда у пациента. Деление нежелательных эффектов на степени известно. В соответствии с 5 редакцией «Общих терминологических критериев нежелательных явлений (Common Terminology Criteria for Adverse Events, (опубликованной 27 ноября 2017 г.) зуд 1 степени характеризуется как «умеренный или локализованный; показано топическое вмешательство». Зуд 2 степени характеризуется как «генерализованный и перемежающийся; изменения кожи из-за расчесывания (например, отек, образование папул, эскориации, лихенизация, мокнутие/корки); показано пероральное вмешательство; ограничивающий инструментальную повседневную активность (ПА, ADL)». Зуд 3 степени характеризуется как «генерализованный и постоянный; ограничивающий ПА по самообслуживанию или сон; показана системная терапия кортикостероидами или иммунодепрессантами». Виды повседневной активности (ПА, ADL) делятся на две категории: «Инструментальные виды ПА относятся к приготовлению пищи, покупке продуктов питания или одежды, использованию телефона, обращению с деньгами и т. д.», а «ПА по самообслуживанию» относится к приему ванны, одеванию и раздеванию, самостоятельному приему пищи, использованию туалета, приему лекарств и отсутствию статуса лежачего больного».

[118] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления предложен способ

лечения нарушения со стороны печени у пациента (например, пациента-человека), нуждающегося в этом, агонистом FXR, который не приводит к ощутимому зуду у пациента, причем способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества агониста FXR, при этом агонист FXR представляет собой полиморфную форму, раскрытую в настоящем документе (например, Форму I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесь).

[119] В некоторых вариантах осуществления пациент является человеком. Ожирение сильно коррелировано с НАЖБП и НАСГ, но худощавые люди также могут быть поражены НАЖБП и НАСГ. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у пациента присутствует ожирение. В некоторых вариантах осуществления пациент не имеет ожирения. Ожирение также может коррелировать с или вызывать также другие заболевания, такие как сахарный диабет или нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления у пациента также присутствует сахарный диабет и/или нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы. Без привязки к теории считается, что сопутствующие заболевания, такие как ожирение, сахарный диабет и нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, могут затруднять лечение НАЖБП и НАСГ. И наоборот, на сегодняшний день единственным признанным способом борьбы с НАЖБП и НАСГ является снижение веса, которое может давать от слабого до нулевого эффекта для худощавого пациента.

[120] Риск НАЖБП и НАСГ увеличивается с возрастом, но дети также могут страдать от НАЖБП и НАСГ: в литературе описаны случаи у детей в возрасте всего 2 лет (Schwimmer, et al., Pediatrics, 2006, 118:1388-1393). В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 2-17 лет, например 2-10, 2-6, 2-4, 4-15, 4-8, 6-15, 6-10, 8-17, 8-15, 8-12, 10-17 или 13-17 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 18-64 года, например 18-55, 18-40, 18-30, 18-26, 18-21, 21-64, 21-55, 21-40, 21-30, 21-26, 26-64, 26-55, 26-40, 26-30, 30-64, 30-55, 30-40, 40-64, 40-55 или 55-64 лет. В некоторых вариантах осуществления возраст пациента составляет 65 лет или более, например 70 или более, 80 или более или 90 или более.

[121] НАЖБП и НАСГ являются распространенными причинами трансплантации печени, но у пациентов, которым уже провели трансплантацию печени, часто снова развивается НАЖБП и/или НАСГ. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления пациент перенес трансплантацию печени.

[122] В некоторых вариантах осуществления у пациента повышены уровни щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ, GGT), аланинаминотрансферазы (АЛТ, ALT) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ, AST). В некоторых вариантах осуществления уровни ГГТ, АЛТ и/или АСТ повышены до лечения полиморфной формой, раскрытой в настоящем документе (например, Формой I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесью). В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ у пациента приблизительно в 2-4 раза выше, чем верхний предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ у пациента приблизительно в 2-4 раза выше, чем верхний

предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления уровень ГГТ у пациента приблизительно в 1,5-3 раза выше, чем верхний предел нормальных уровней. В некоторых вариантах осуществления уровень щелочной фосфатазы у пациента приблизительно в 1,5-3 раза выше, чем верхний предел нормальных уровней. Способы определения уровней этих молекул хорошо известны. Нормальные уровни АЛТ в крови лежат в диапазоне приблизительно 7-56 единиц/литр. Нормальные уровни АСТ в крови лежат в диапазоне приблизительно 10-40 единиц/литр. Нормальные уровни ГГТ в крови лежат в диапазоне приблизительно 9-48 единиц/литр. Нормальные уровни щелочной фосфатазы в плазме лежат в диапазоне приблизительно 53-128 единиц/литр для 20-50-летнего мужчины и приблизительно 42-98 единиц/литр для 20-50-летней женщины.

[123] Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, полиморфная форма, раскрытая в настоящем документе (например, Форма I, II, III, IV, V, VI, VII или их смесь), снижает уровень АСТ, АЛТ и/или ГГТ у индивидуума с повышенными уровнями АСТ, АЛТ и/или ГГТ. В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АЛТ снижается в от приблизительно 2 до приблизительно 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень АСТ снижается в от приблизительно 1,5 до приблизительно 3 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень ГГТ снижается по меньшей мере в 2, по меньшей мере в 3, по меньшей мере в 4 или по меньшей мере в 5 раз. В некоторых вариантах осуществления уровень ГГТ снижается в от приблизительно 1,5 до приблизительно 3 раз.

[124] В некоторых вариантах осуществления введение полиморфной формы, раскрытой в настоящем документе (например, Формы I, II, III, IV, V, VI, VII или их смеси), субъекту приводит к снижению оценки активности НАЖБП (NAS). Например, в некоторых вариантах осуществления при лечении снижается выраженность стеатоза, воспаления и/или вздутия. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в настоящем документе, уменьшают выраженность фиброза печени. В некоторых вариантах осуществления соединения снижают уровень триглицеридов в сыворотке. В некоторых вариантах осуществления соединения снижают уровень триглицеридов в печени.

[125] В некоторых вариантах осуществления у пациента есть риск развития нежелательного эффекта до введения полиморфной формы, описанной в настоящем документе (например, Формы I, II, III, IV, V, VI, VII или их смеси). В некоторых вариантах осуществления нежелательный эффект представляет собой нежелательный эффект, который затрагивает почку, легкое, сердце и/или кожу. В некоторых вариантах осуществления нежелательный эффект представляет собой зуд.

[126] В некоторых вариантах осуществления пациент проходил ранее один или более видов терапии. В некоторых вариантах осуществления нарушение со стороны

печени прогрессировало в процессе терапии. В некоторых вариантах осуществления пациент проходил ранее один или более видов терапии агонистом FXR, отличным от Соединения I. В некоторых вариантах осуществления пациент страдал от зуда во время по меньшей мере одного из одного или более предыдущих курсов терапии.

[127] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество ниже уровня, который вызывает нежелательный эффект у пациента, например ниже уровня, который вызывает зуд, такой как зуд 2 степени или 3 степени.

Способы производства лекарственного препарата

[128] В некоторых вариантах осуществления предложено применение полиморфной формы, описанной в настоящем документе (например, Формы I, II, III, IV, V, VI, VII или их смеси) в изготовлении лекарственного средства для применения в способе, описанном в настоящем документе.

Комплекты

[129] Также предусмотрены готовые изделия и комплекты, содержащие любую из полиморфных форм или композиций, предусмотренных в данном документе. Готовое изделие может содержать контейнер с этикеткой. Подходящие контейнеры включают без ограничения бутылки, флаконы и пробирки. Контейнеры могут быть изготовлены из различных материалов, таких как стекло или пластмасса. Контейнер может содержать фармацевтическую композицию, предусмотренную в данном документе. Этикетка на контейнере может указывать на то, что фармацевтическую композицию применяют для лечения состояния, описанного в данном документе, а также может указывать пути применения либо *in vivo*, либо *in vitro*.

[130] В одном аспекте в данном документе предусмотрены комплекты, содержащие полиморфную форму или композицию, описанную в данном документе, и инструкции по применению. Комплект может дополнительно содержать любые материалы или оборудование, которые можно применять при введении полиморфных форм или композиций, например флаконы, шприцы или пакеты для внутривенных инфузий. Комплект может также содержать стерильную упаковку.

Примеры

[131] Следующие примеры предназначены для предоставления дополнительной помощи в понимании вариантов осуществления, раскрытых в заявке, и предполагают понимание обычных способов, хорошо известных специалистам в области техники, к которой относятся примеры, с обычным уровнем подготовки. Конкретные материалы и условия, описанные ниже, предназначены для иллюстрации конкретных аспектов раскрытых в данном документе вариантов осуществления и не должны толковаться как ограничивающие их разумный объем.

[132] В данном документе могут использоваться следующие сокращения:

XRPD	РЕНТГЕНОВСКАЯ ПОРОШКОВАЯ ДИФРАКТОГРАММА
ДСК	ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ КАЛОРИМЕТРИЯ

ТГА	ТЕРМОГРАВИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
АСВ	АНАЛИЗ СОРБЦИИ ВЛАГИ
ОВ	ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ВЛАЖНОСТЬ
КТ	КОМНАТНАЯ ТЕМПЕРАТУРА
АСН	АЦЕТОНИТРИЛ
ЕТОАС	ЭТИЛАЦЕТАТ
ІРА	ИЗОПРОПИЛОВЫЙ СПИРТ
МЕОН	МЕТАНОЛ
ТГФ	ТЕТРАГИДРОФУРАН
SE	МЕДЛЕННОЕ ВЫПАРИВАНИЕ
SC	МЕДЛЕННОЕ ОХЛАЖДЕНИЕ

[133] Полиморфные формы Соединения I были охарактеризованы с помощью различных аналитических методик, в том числе XRPD, ДСК и ТГА, с использованием процедур, описанных ниже.

XRPD

[134] Анализ методом рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) осуществляли с использованием дифрактометра Inel XRG-3000, оборудованного CPS-детектором (криволинейным позиционно-чувствительным детектором) с диапазоном 2θ , составляющим 120° . Данные в реальном времени собирали с использованием излучения $\text{Cu-K}\alpha$ с разрешением $0,03^\circ 2\theta$. Напряжение и ток на трубке устанавливали на 40 кВ и 30 мА, соответственно. Щель монохроматора устанавливали на значение 5 мм на 160 мкм. Дифрактограмма приведена в диапазоне $2,5-40^\circ 2\theta$. Пробу для анализа готовили путем загрузки ее в тонкостенный стеклянный капилляр. Капилляр устанавливали на головку гониометра, оборудованную двигателем, что обеспечивало возможность вращения капилляра во время получения данных. Каждый образец исследовали в течение 5 мин. Калибровку прибора осуществляли с использованием кремниевого эталонного стандарта.

ДСК

[135] Анализы ДСК осуществляли с использованием дифференциального сканирующего калориметра 2920 или Q2000 от TA Instruments. Каждую пробу помещали в алюминиевый тигль для ДСК и тщательно записывали массу. Тигль накрывали крышкой и фиксировали. Кювету для образца уравнивали при 25°C и нагревали при продувании азотом со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ до конечной температуры 250°C . В качестве стандарта для калибровки использовали металлический индий. Приведенные температуры соответствуют максимумам перехода.

ТГА

[136] Анализы ТГА проводили с использованием термогравиметрического анализатора 2950 от TA Instruments. Каждую пробу помещали в алюминиевый тигль для образцов, помещали в термогравиметрическую печь и тщательно взвешивали. Затем печь уравнивали при 25°C , а после этого нагревали в атмосфере азота со скоростью $10^\circ\text{C}/\text{мин}$ до конечной температуры 350°C . В качестве стандартов для калибровки

использовали никель и Alumel™ (алюмель).

АСВ

[137] Анализы АСВ проводили с использованием анализатора сорбции пара VTI SGA-100 Vapor Sorption Analyzer. Данные по сорбции и десорбции собирали в диапазоне от 5% до 95% относительной влажности (ОВ) с 10% интервалами ОВ при продувании азотом. Пробы перед анализом не сушили. Критерии уравнивания для анализа были следующими: менее 0,0100% изменения массы за 5 минут и максимальное время уравнивания 3 часа, если критерий по массе не выполнен. Данные не корректировали по исходному содержанию влаги в пробах. В качестве стандартов для калибровки использовали NaCl и PVP (поливинилпирролидон).

Пример 1. Получение Формы I

[138] Полиморфную Форму I Соединения I получали путем суспендирования Соединения I в этилацетате или метаноле при комнатной температуре или в смеси IPA:вода 1:1 при ~58 °С. Дополнительно Форму I получали путем медленного охлаждения раствора Соединения I в ацетонитриле. Форма I оставалась стабильной в виде твердой формы в стресс-испытании при ~94% ОВ в течение 10 дней.

[139] Форму I исследовали методами XRPD, ДСК, ТГА и АСВ. На ФИГ. 1А показана XRPD-дифрактограмма Формы I. На ФИГ. 1В показана кривая ДСК Формы I. Как показано на кривой ДСК, наблюдали начало эндотермы при температуре приблизительно 215,5 °С. ФИГ. 1С показана кривая ТГА Формы I. Как показано на кривой ТГА, не наблюдали потери массы при температуре ниже приблизительно 213,0 °С. На ФИГ. 1D показана кривая АСВ Формы I. Данные сорбции влаги показывают потерю ~0,1 масс.% при уравнивании при ~5% ОВ и увеличение ~0,4 масс.% между ~5% и ~95% ОВ. Потеря ~0,4 масс.% имела место между ~95% ОВ и ~5% ОВ с небольшим гистерезисом между этапами сорбции и десорбции. В целом эти данные показывают, что Форма I обладает низкой гигроскопичностью.

Пример 2. Получение Формы II

[140] Полиморфную Форму II получали путем суспендирования Соединения I в ацетоне или ацетонитриле при комнатной температуре и в этилацетате или ацетонитриле при повышенной температуре. Дополнительно Форму II получали путем медленного охлаждения или медленного выпаривания растворов в различных растворителях или смесях растворителей.

[141] Форму II исследовали методами XRPD, ДСК, ТГА и АСВ. На ФИГ. 2А показана XRPD-дифрактограмма Формы II. На ФИГ. 2В показана кривая ДСК Формы II. Как показано на кривой ДСК, наблюдали начало эндотермы при температуре приблизительно 206,7 °С (максимум пика). На ФИГ. 2С показана кривая ТГА Формы II. Как показано на кривой ТГА, не наблюдали потери массы при температуре ниже приблизительно 202,3 °С. На ФИГ. 1D показана кривая АСВ Формы I. Данные сорбции влаги демонстрируют потерю приблизительно ~0,6 масс.% при уравнивании при ~5% ОВ, пренебрежимое изменение массы от ~5% до ~95% ОВ и пренебрежимое изменение

массы от ~95% ОВ до ~5% ОВ. В целом эти данные показывают, что Форма II обладает низкой гигроскопичностью.

Пример 3. Получение Формы III

[142] Полиморфную Форму III получали посредством паровой диффузии раствора Соединения I в системе растворителей ТГФ/диэтиловый эфир. Форму III исследовали методами XRPD и ДСК. На ФИГ. 3А показана XRPD-дифрактограмма Формы III. На ФИГ. 3В показана кривая ДСК Формы III.

Пример 4. Получение Формы IV

[143] Полиморфную Форму IV получали посредством медленного охлаждения раствора Соединения I в смеси метанола и воды. Форму IV исследовали методами XRPD и ДСК. На ФИГ. 4А показана XRPD-дифрактограмма Формы IV. На ФИГ. 4В показана кривая ДСК Формы IV.

Пример 5. Получение Формы V

[144] Полиморфную Форму V получали посредством паровой диффузии раствора Соединения I в системе растворителей ТГФ/гексан. Форму V исследовали методами XRPD и ДСК. На ФИГ. 5А показана XRPD-дифрактограмма Формы V. На ФИГ. 5В показана кривая ДСК Формы V.

Пример 6. Получение Формы VI

[145] Полиморфную Форму VI получали посредством медленного выпаривания раствора Соединения I в системе растворителей ацетон/ацетонитрил. Форму VI исследовали методами XRPD и ДСК. На ФИГ. 6А показана XRPD-дифрактограмма Формы VI. На ФИГ. 6В показана кривая ДСК Формы VI.

Пример 7. Получение Формы VII

[146] Полиморфную Форму VII получали посредством спонтанной кристаллизации из раствора Соединения I в хлороформе. Форму VII исследовали методами XRPD и ДСК. На ФИГ. 7А показана XRPD-дифрактограмма Формы VII. На ФИГ. 7В показана кривая ДСК Формы VII.

Пример 8. Взаимопревращение в суспензии

[147] Эксперименты по взаимодействию в суспензии проводили при температурах в диапазоне от комнатной температуры до ~81 °С. Для этого исследования использовали следующие системы растворителей: нитрометан, ацетонитрил и смесь ТГФ/гептан 1:2 (об/об). Во всех экспериментах была получена Форма II, что указывает на то, что эта форма наиболее стабильна при температуре окружающей среды и повышенных температурах до ~81 °С. Результаты подытожены в Таблице 8.

ТАБЛИЦА 8

Исходные формы	Условия	Результат согласно XRPD
I, II, III, IV, V, VI, VII (~ 5 мг каждая) ¹	Нитрометан, КТ, 3 дня	Форма II
	Нитрометан, ~78-81 °С, 3 дня	Форма II

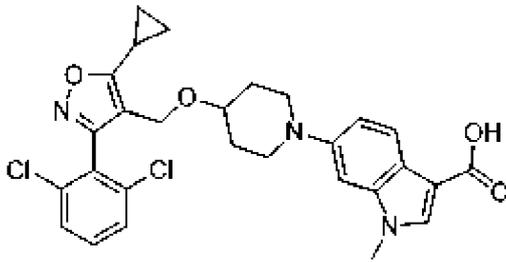
	АСN, КТ, 1 день	Форма II
I, II, III, V (~ 5 мг каждая)	АСN, ~66-69 °С, 1 день	Форма II
I, II, VI (~ 15 мг каждая)	ТГФ/гептан 1:2, ~61 °С, 1 день	Форма II
	ТГФ:гептан 1:2, КТ, 1 день	Форма II

[148] Все документы, в том числе патенты, патентные заявки и публикации, цитируемые в данном документе, включая все цитируемые в них документы, таблицы и графические материалы, настоящим явным образом включены в данный документ путем ссылки во всей своей полноте для всех целей.

Хотя приведенное выше письменное описание полиморфных форм, вариантов применения и способов, описанных в данном документе, позволяет специалистам в данной области техники с обычным уровнем подготовки получать и использовать полиморфные формы, варианты применения и способы, описанные в данном документе, специалисты в данной области техники с обычным уровнем подготовки поймут и оценят существование вариаций, комбинаций и эквивалентов конкретных вариантов осуществления, способов и примеров, описанных в данном документе.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полиморф соединения формулы:



2. Полиморф по п. 1, отличающийся тем, что он имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (XRPD), содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,40 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$ и $24,74 \pm 0,20$ градуса.

3. Полиморф по п. 1 или п. 2, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,40 \pm 0,20$, $15,51 \pm 0,20$, $19,20 \pm 0,20$, $20,48 \pm 0,20$ и $24,74 \pm 0,20$ градуса.

4. Полиморф по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 1А.

5. Полиморф по любому из пп. 1-4, отличающийся тем, что он имеет кривую дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), содержащую начало эндотермы при температуре приблизительно $215,5$ °С.

6. Полиморф по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 1В.

7. Полиморф по п. 1, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $20,00 \pm 0,20$, $21,09 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса.

8. Полиморф по п. 1 или п. 7, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,50 \pm 0,20$, $15,56 \pm 0,20$, $20,00 \pm 0,20$, $21,09 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса.

9. Полиморф по любому из пп. 1, 7 и 8, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 2А.

10. Полиморф по любому из пп. 1 и 7-9, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, содержащую начало эндотермы при температуре приблизительно $206,7$ °С.

11. Полиморф по любому из пп. 1 и 7-10, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 2В.

12. Полиморф по п. 1, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $7,40 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$ и $23,04 \pm 0,20$ градуса.

13. Полиморф по п. 1 или п. 12, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $7,40 \pm 0,20$, $12,16 \pm 0,20$, $14,27 \pm 0,20$, $23,04 \pm 0,20$ и $25,69 \pm 0,20$ градуса.

14. Полиморф по любому из пп. 1, 12 и 13, отличающийся тем, что он имеет XRPD-

дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 3А.

15. Полиморф по любому из пп. 1 и 12-14, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, содержащую начало эндотермы при температуре приблизительно $215,0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

16. Полиморф по любому из пп. 1 и 12-15, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 3В.

17. Полиморф по п. 1, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,93\pm 0,20$, $18,97\pm 0,20$ и $24,43\pm 0,20$ градуса.

18. Полиморф по п. 1 или п. 17, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $14,93\pm 0,20$, $18,97\pm 0,20$, $19,86\pm 0,20$, $24,43\pm 0,20$ и $24,58\pm 0,20$ градуса.

19. Полиморф по любому из пп. 1, 17 и 18, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 4А.

20. Полиморф по любому из пп. 1 и 17-19, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, содержащую начало эндотермы при температуре приблизительно $216,3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

21. Полиморф по любому из пп. 1 и 17-20, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 4В.

22. Полиморф по п. 1, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,49\pm 0,20$, $22,36\pm 0,20$ и $23,63\pm 0,20$ градуса.

23. Полиморф по п. 1 или п. 22, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,49\pm 0,20$, $10,44\pm 0,20$, $16,04\pm 0,20$, $22,36\pm 0,20$ и $23,63\pm 0,20$ градуса.

24. Полиморф по любому из пп. 1, 22 и 23, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 5А.

25. Полиморф по любому из пп. 1 и 22-24, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, содержащую начало эндотермы при температуре приблизительно $180,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, начало экзотермы при температуре приблизительно $182,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ и/или начало эндотермы при температуре приблизительно $213,6\text{ }^{\circ}\text{C}$.

26. Полиморф по любому из пп. 1 и 22-25, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 5В.

27. Полиморф по п. 1, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,20\pm 0,20$, $15,12\pm 0,20$ и $24,25\pm 0,20$ градуса.

28. Полиморф по п. 1 или п. 27, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих $6,20\pm 0,20$, $6,51\pm 0,20$, $15,12\pm 0,20$, $21,89\pm 0,20$ и $24,25\pm 0,20$ градуса.

29. Полиморф по любому из пп. 1, 27 и 28, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 6А.

30. Полиморф по любому из пп. 1 и 27-29, отличающийся тем, что он имеет кривую

ДСК, содержащую начало эндотермы при температуре приблизительно 177,3 °С, начало экзотермы при температуре приблизительно 180,1°С и/или начало эндотермы при температуре приблизительно 208,9 °С.

31. Полиморф по любому из пп. 1 и 27-30, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 6В.

32. Полиморф по п. 1, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих 11,74±0,20, 19,88±0,20 и 23,63±0,20 градуса.

33. Полиморф по п. 1 или п. 32, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, содержащую пики при углах 2-тета, составляющих 11,74±0,20, 13,94±0,20, 19,88±0,20, 22,67±0,20 и 23,63±0,20 градуса.

34. Полиморф по любому из пп. 1, 32 и 33, отличающийся тем, что он имеет XRPD-дифрактограмму, по существу такую, как показано на ФИГ. 7А.

35. Полиморф по любому из пп. 1 и 32-34, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, содержащую начало эндотермы при температуре приблизительно 180,2 °С, начало экзотермы при температуре приблизительно 182,4 °С, начало эндотермы при температуре приблизительно 205,5°С и/или начало эндотермы при температуре приблизительно 211,7 °С.

36. Полиморф по любому из пп. 1 и 32-35, отличающийся тем, что он имеет кривую ДСК, по существу такую, как показано на ФИГ. 7В.

37. Способ получения полиморфа по любому из пп. 2-6, включающий суспендирование раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит метанол, этилацетат или смесь изопропанола и воды.

38. Способ получения полиморфа по любому из пп. 2-6, включающий медленное охлаждение раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит ацетонитрил.

39. Способ получения полиморфа по любому из пп. 7-11, включающий суспендирование раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит ацетон или ацетонитрил.

40. Способ получения полиморфа по любому из пп. 7-11, включающий суспендирование раствора, содержащего указанное соединение или его полиморф и растворитель, причем растворитель содержит нитрометан, ацетонитрил или смесь тетрагидрофурана (ТГФ) и гептана.

41. Способ получения полиморфа по любому из пп. 12-16, включающий паровую диффузию раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит смесь тетрагидрофурана (ТГФ) и диэтилового эфира.

42. Способ получения полиморфа по любому из пп. 17-21, включающий медленное охлаждение раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит смесь метанола и воды.

43. Способ получения полиморфа по любому из пп. 22-26, включающий паровую диффузию раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит смесь ТГФ и гексана.

44. Способ получения полиморфа по любому из пп. 27-31, включающий медленное выпаривание раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит смесь ацетона и ацетонитрила.

45. Способ получения полиморфа по любому из пп. 32-36, включающий кристаллизацию раствора, содержащего указанное соединение и растворитель, причем растворитель содержит хлороформ.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая полиморф по любому из пп. 1-36 и фармацевтически приемлемый носитель.

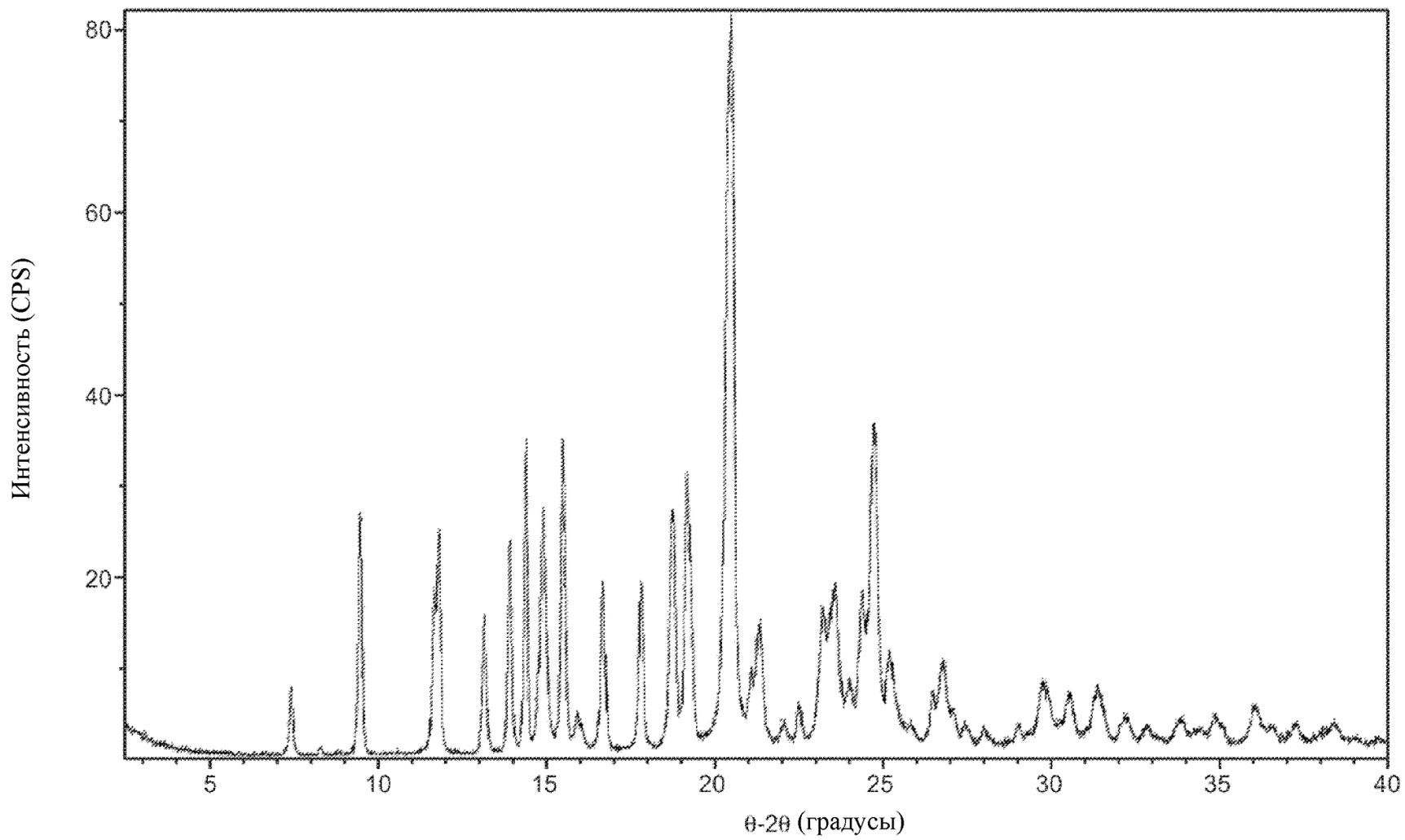
47. Способ лечения нарушения со стороны печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества полиморфа по любому из пп. 1-36.

48. Способ по п. 47, отличающийся тем, что нарушение со стороны печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

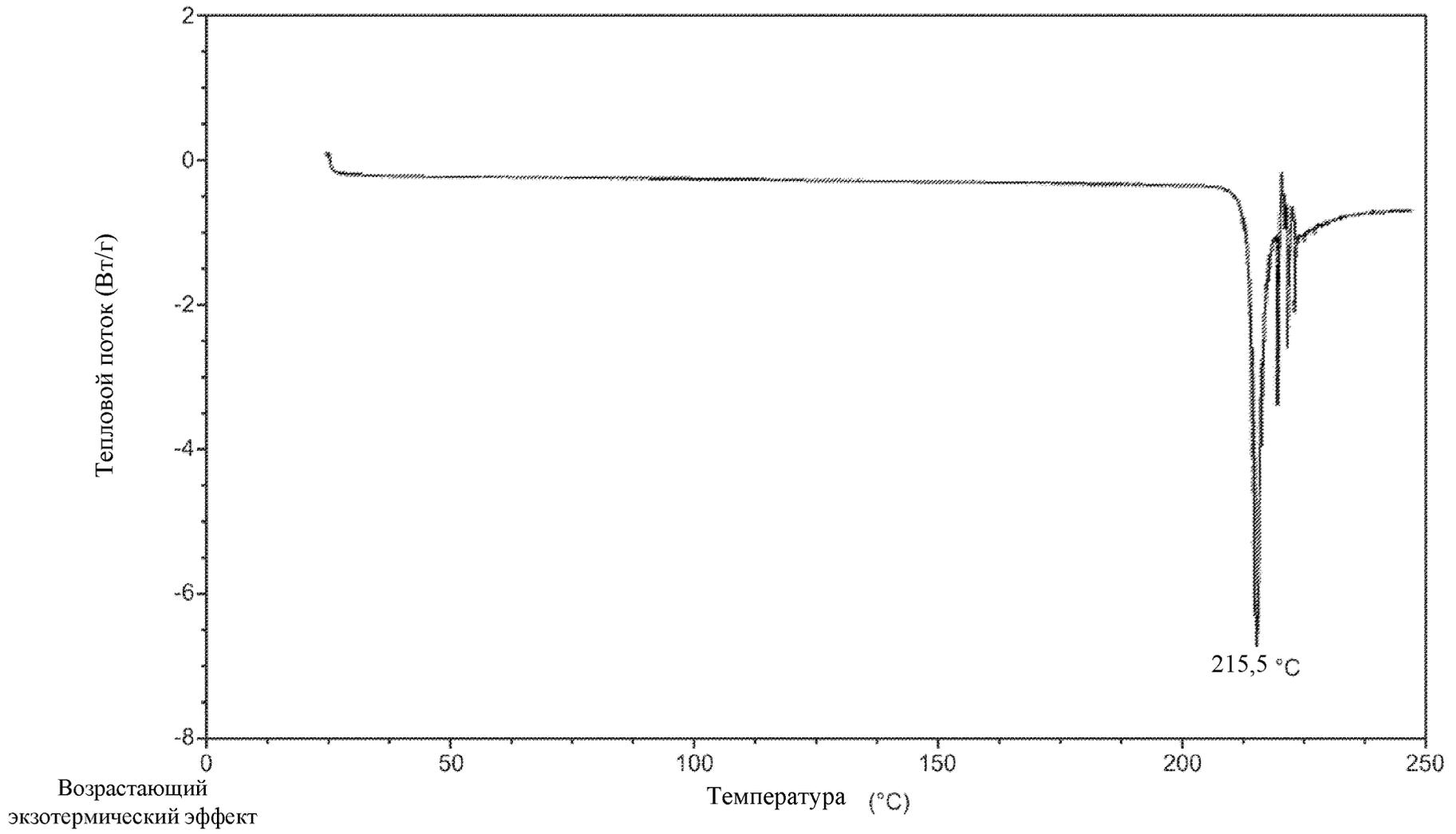
49. Применение полиморфа по любому из пп. 1-36 в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушения со стороны печени.

50. Применение по п. 49, отличающееся тем, что нарушение со стороны печени выбрано из воспаления печени, фиброза печени, алкогольного фиброза, стеатоза, алкогольного стеатоза, первичного склерозирующего холангита (ПСХ), первичного билиарного цирроза (ПБЦ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) или неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

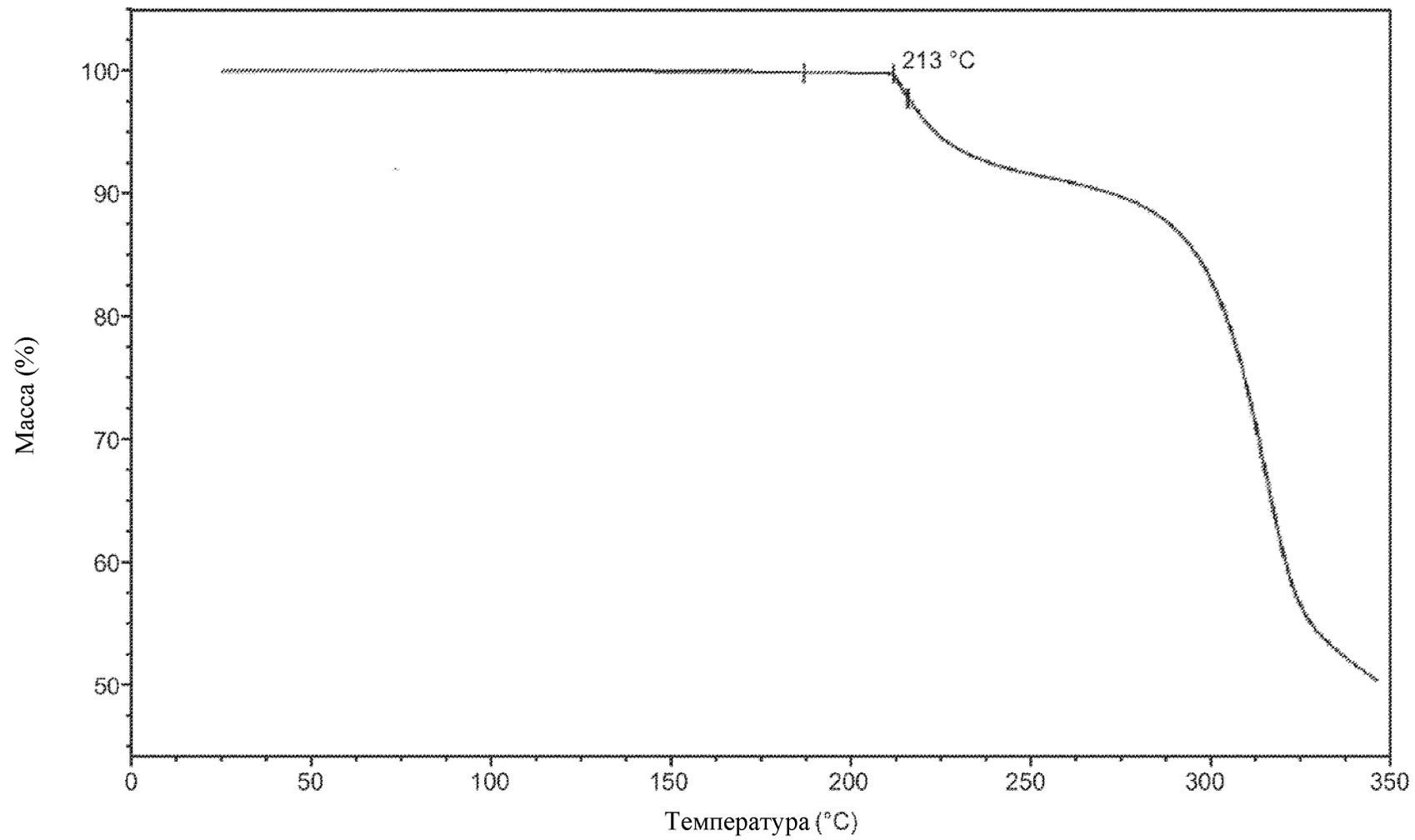
По доверенности



ФИГ. 1А

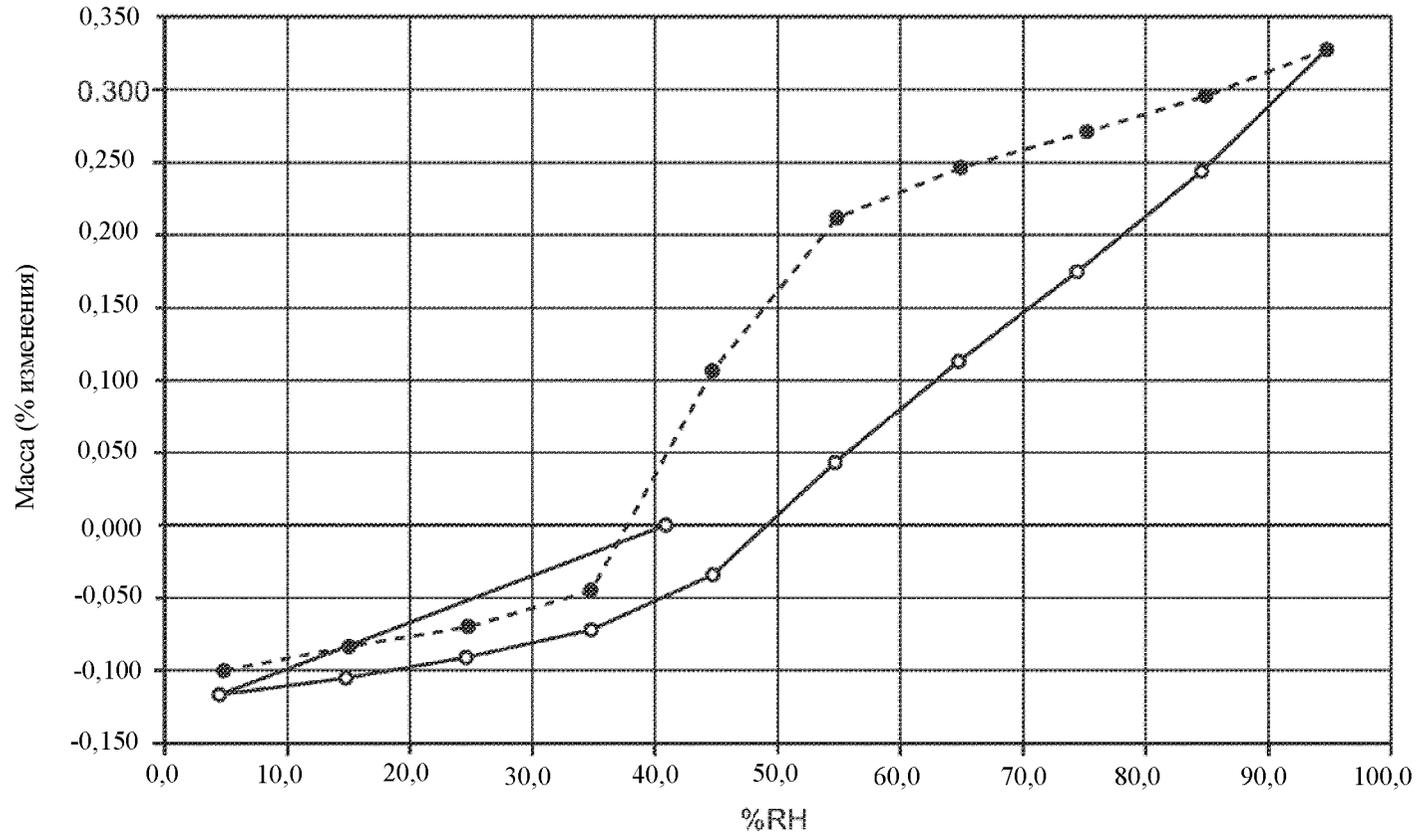


ФИГ. 1В

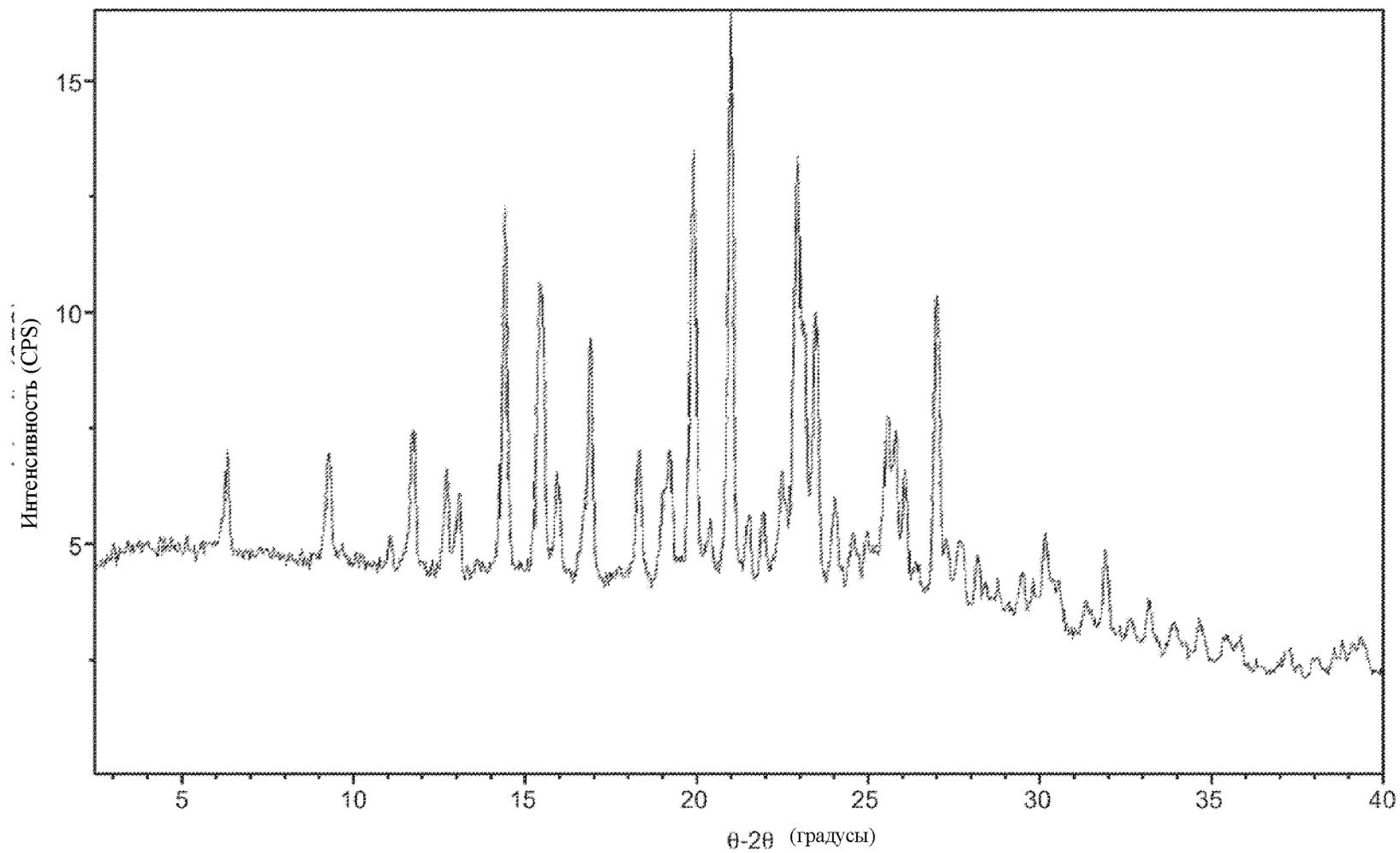


ФИГ. 1С

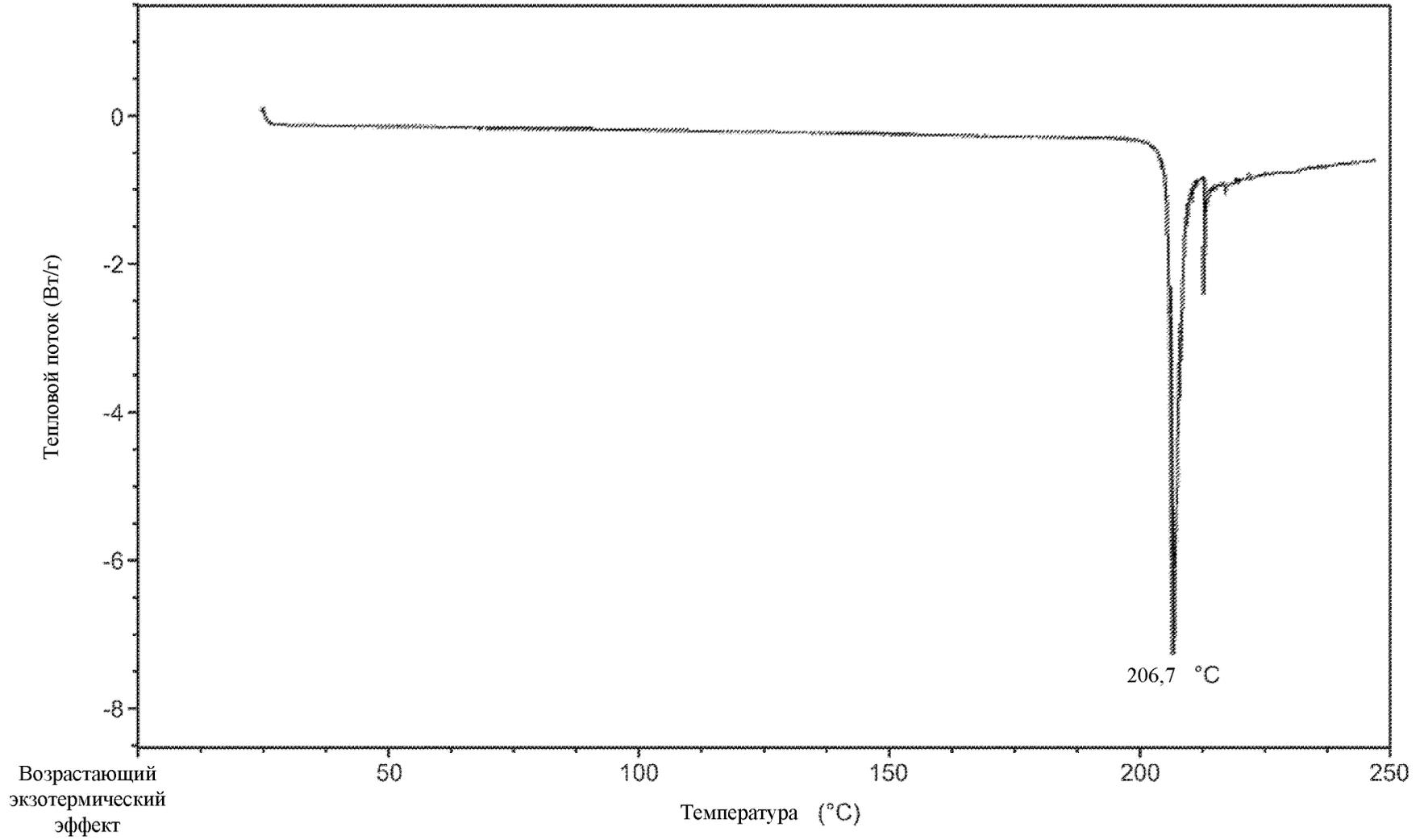
Масс. % в зависимости от
относительной влажности



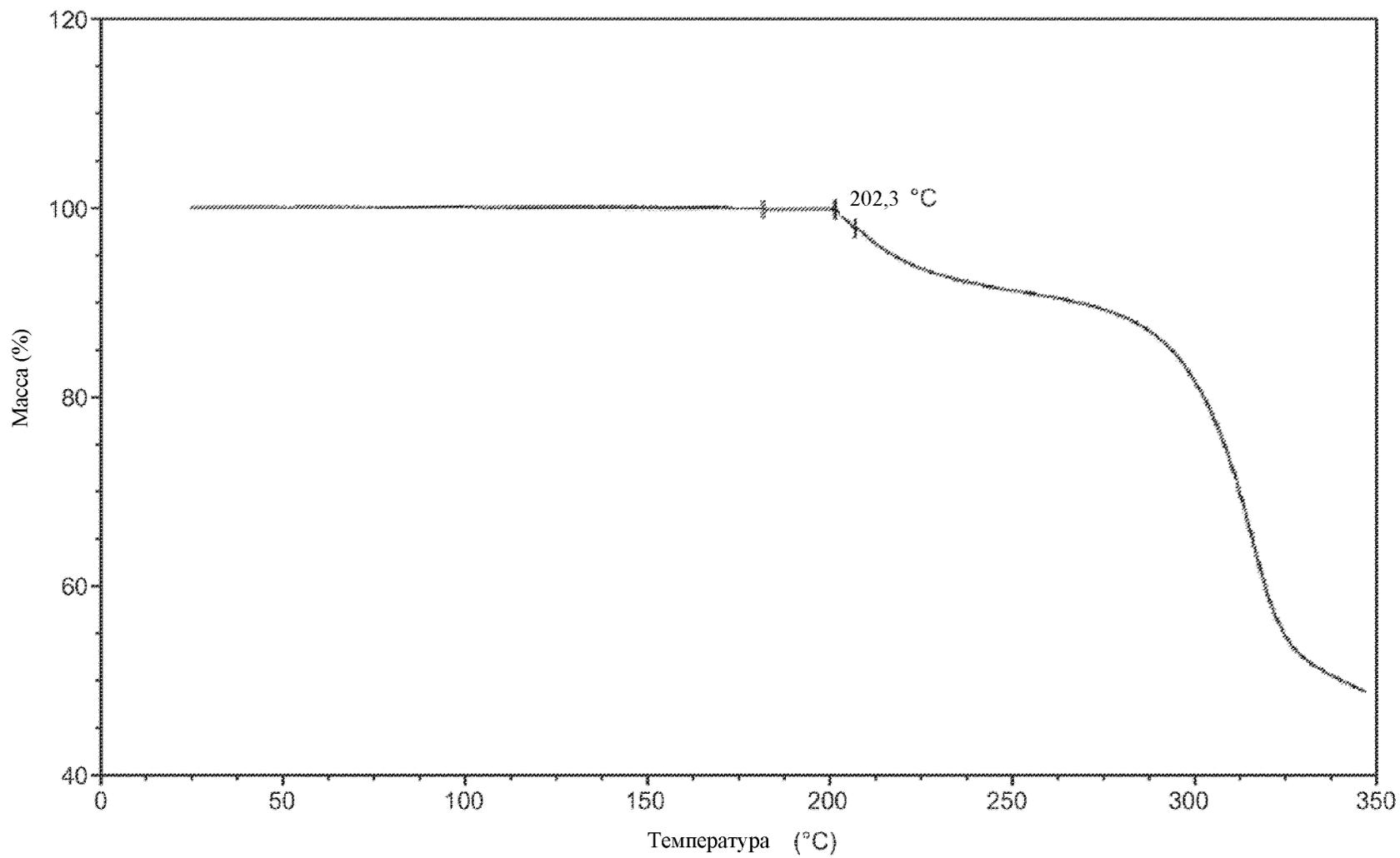
ФИГ. 1D



ФИГ. 2А

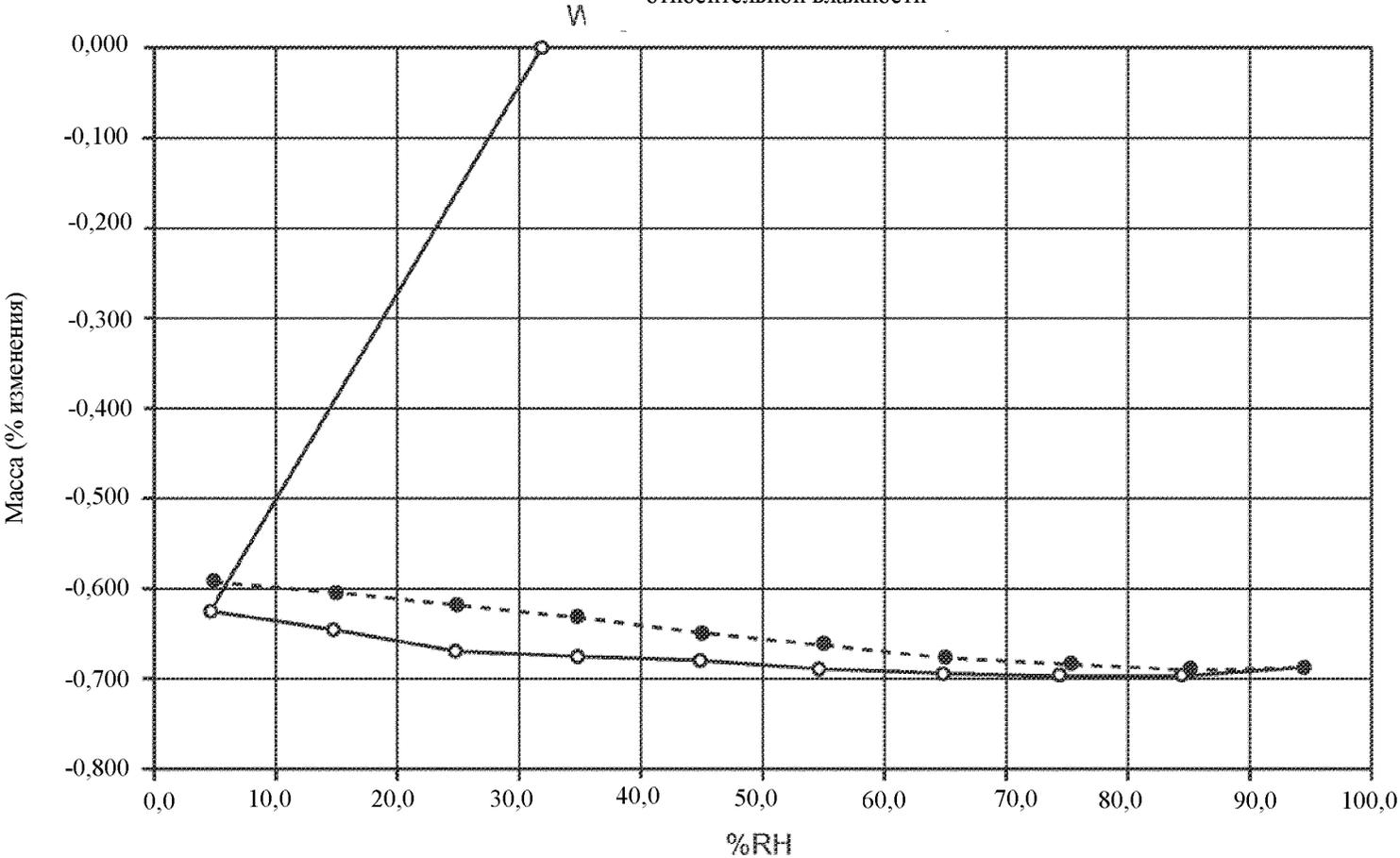


ФИГ. 2В

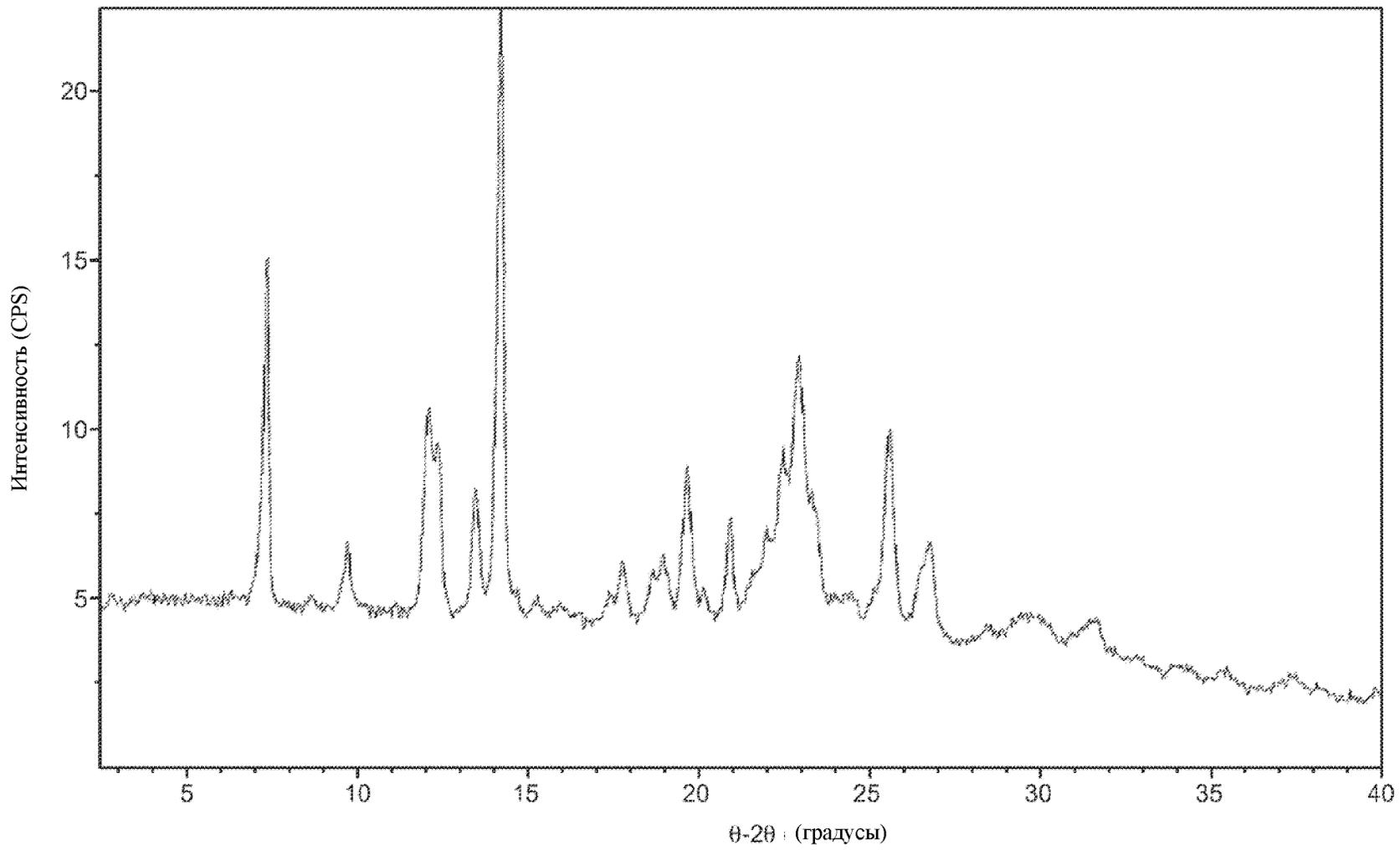


ФИГ. 2С

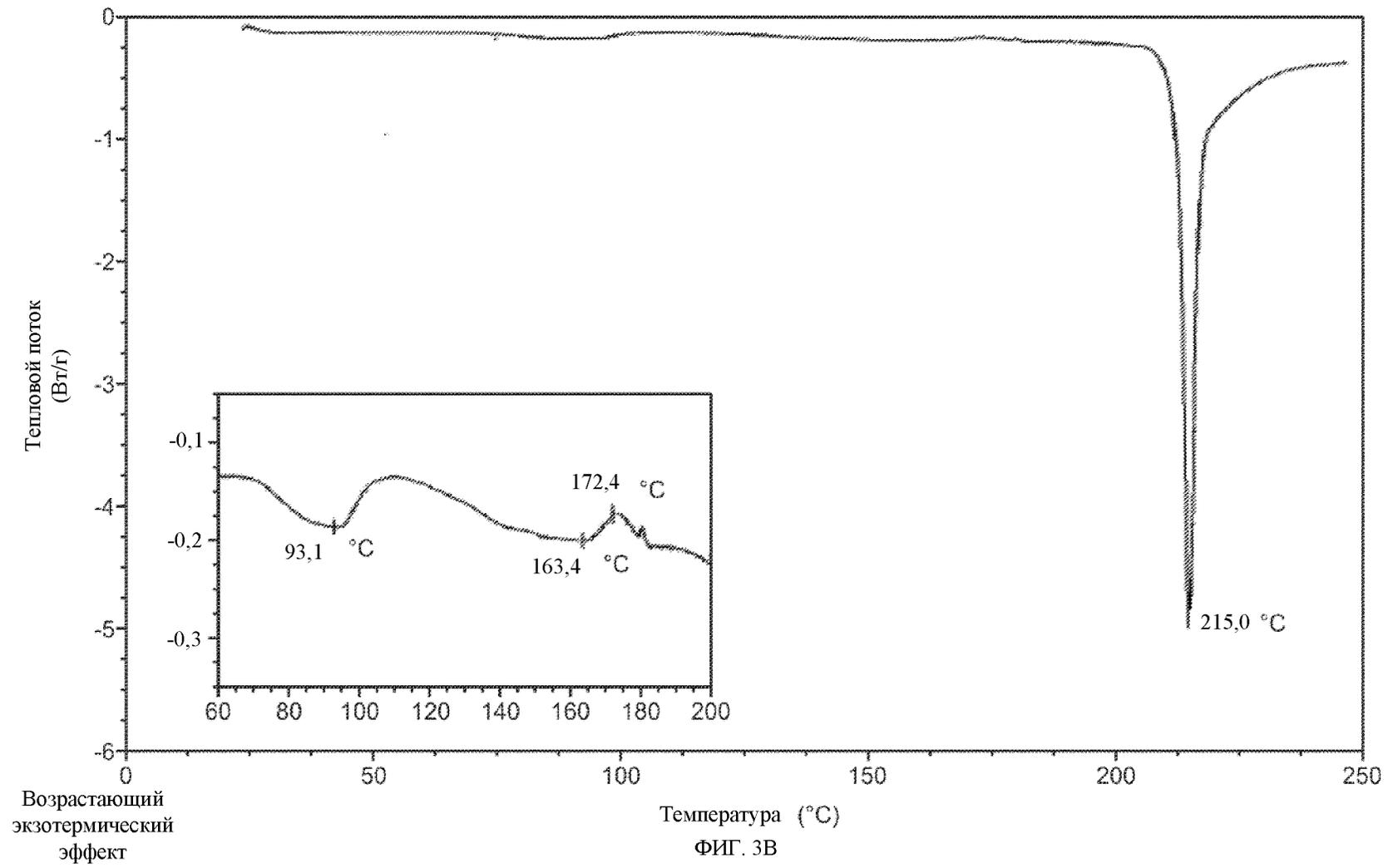
Масс. % в зависимости от относительной влажности



ФИГ. 2D

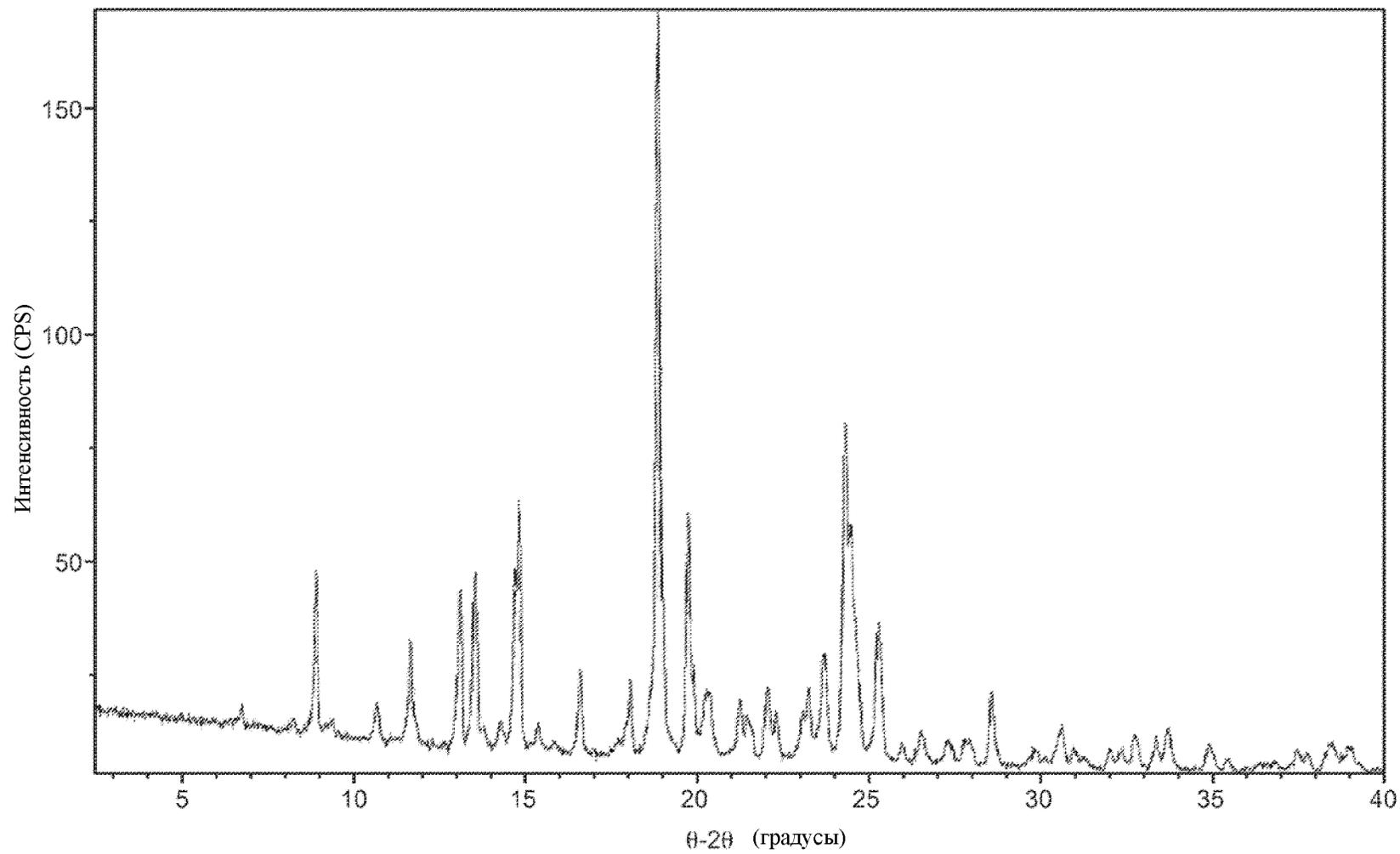


ФИГ. 3А

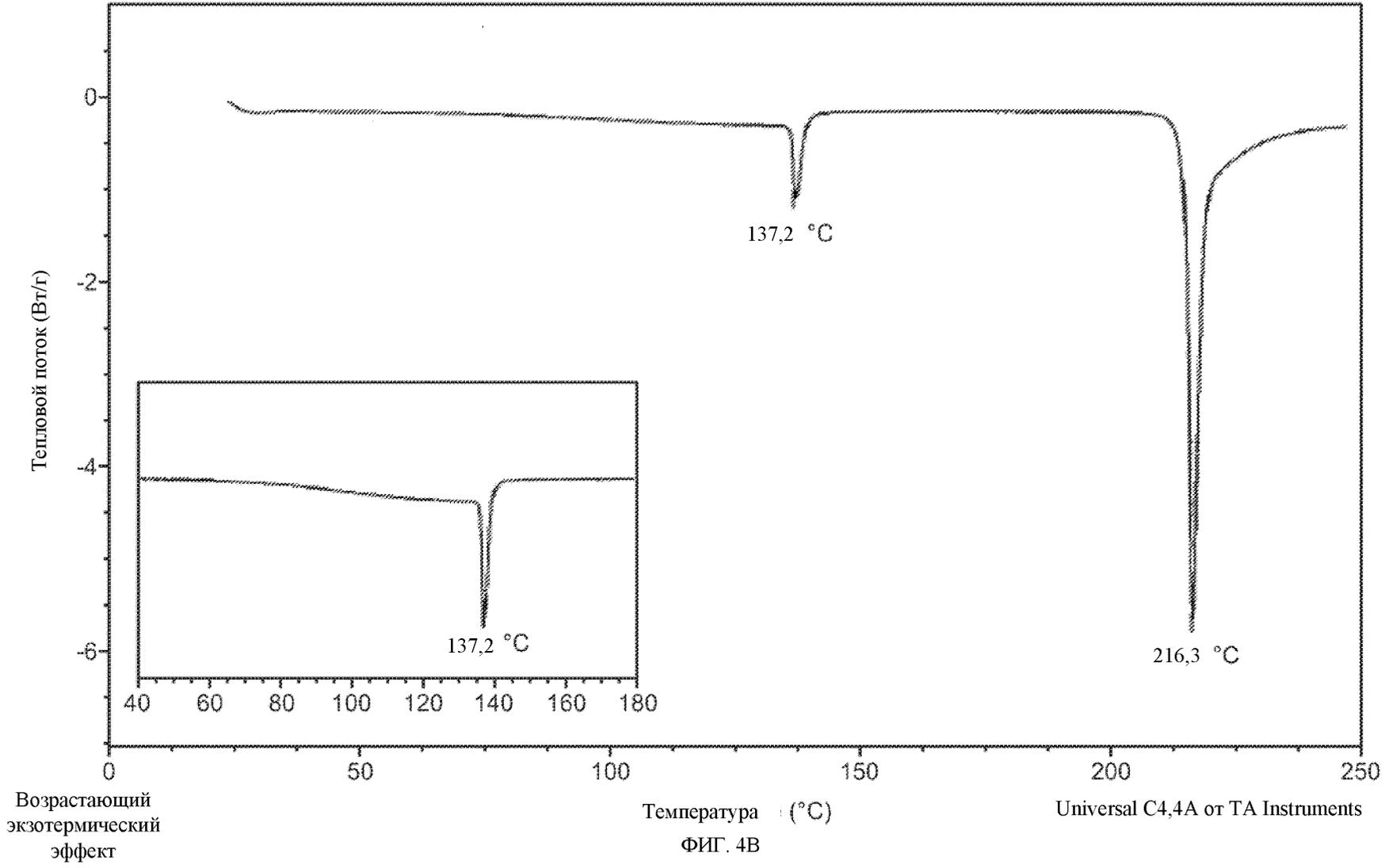


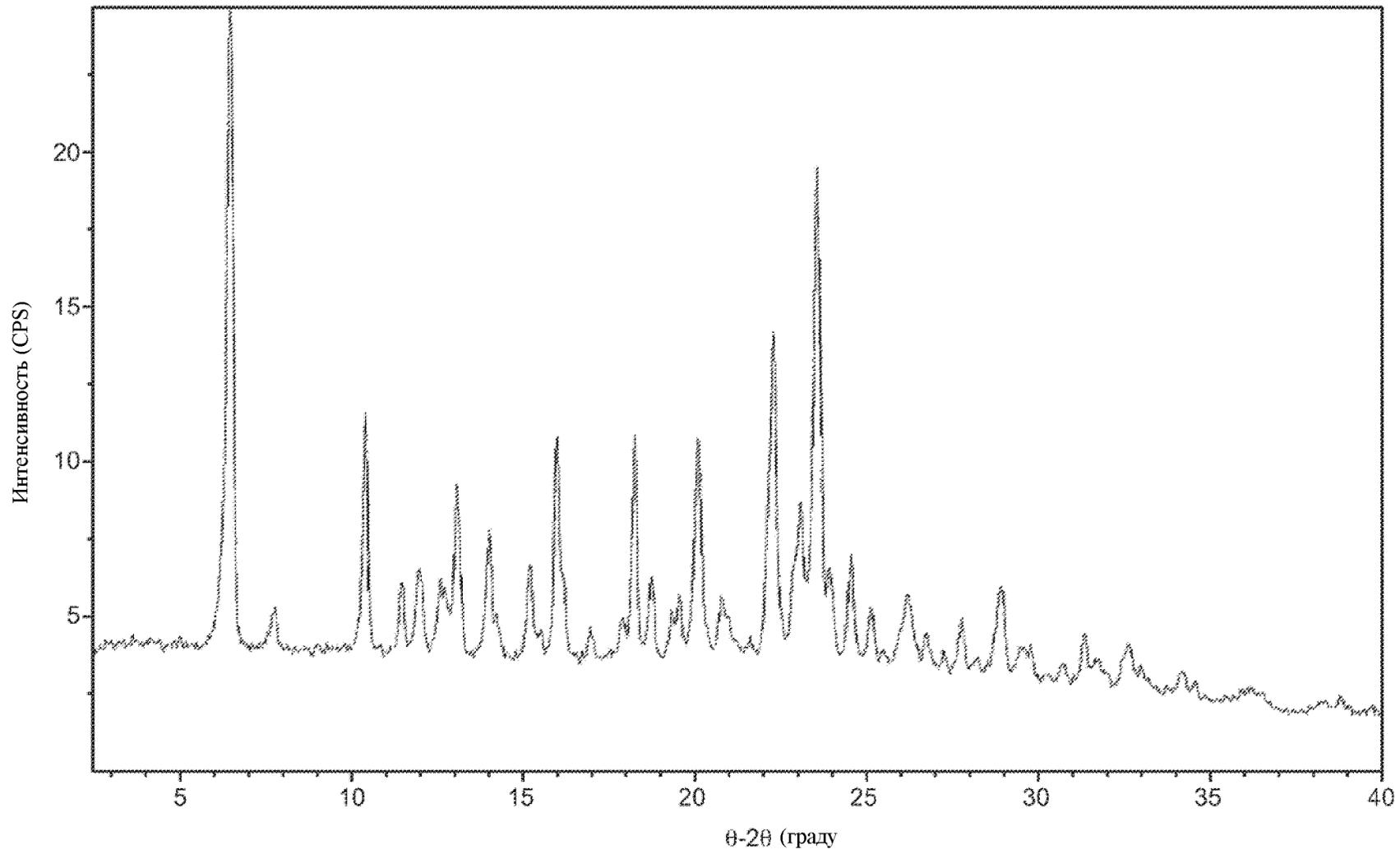
10/18

ФИГ. 3В

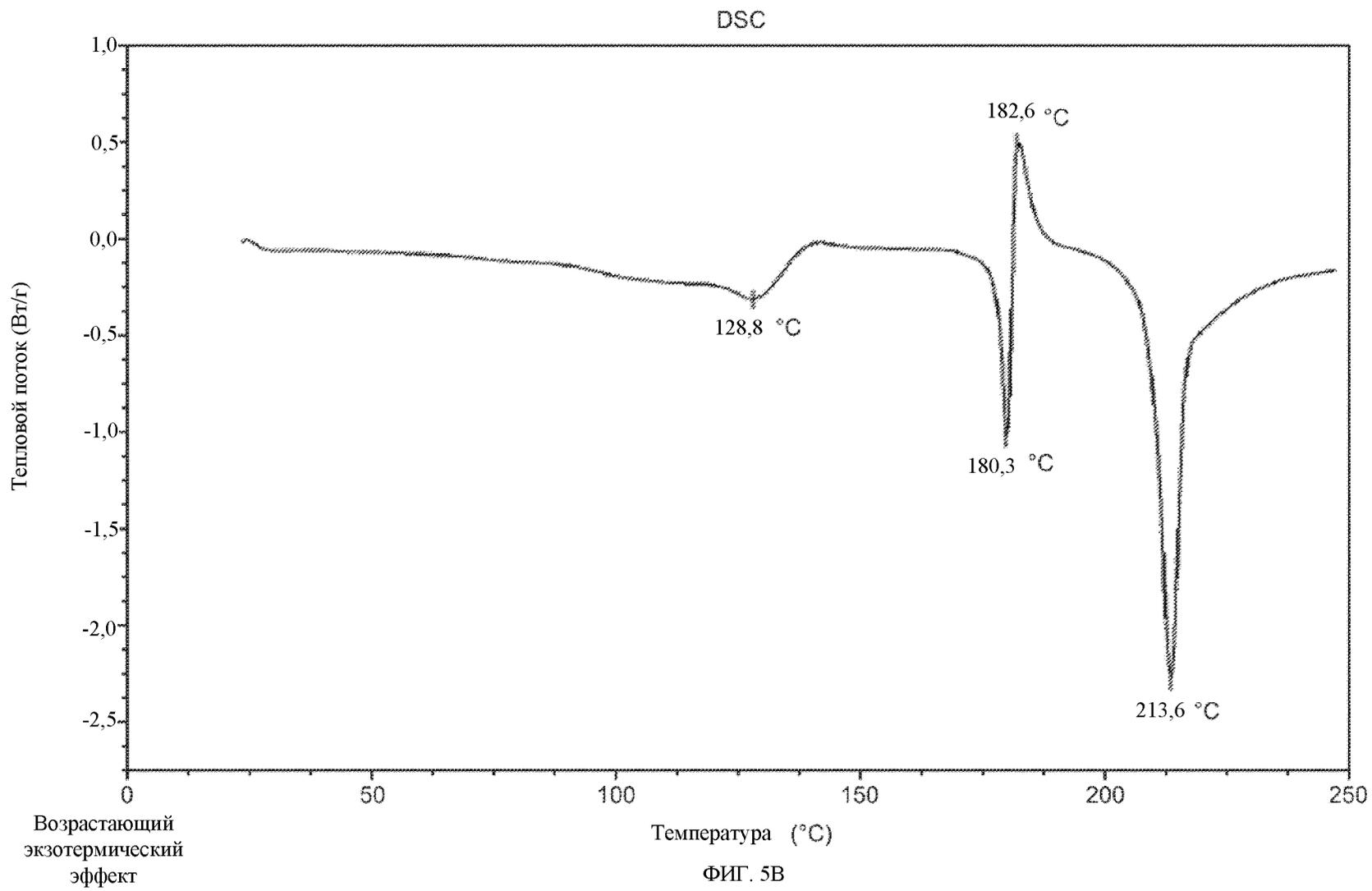


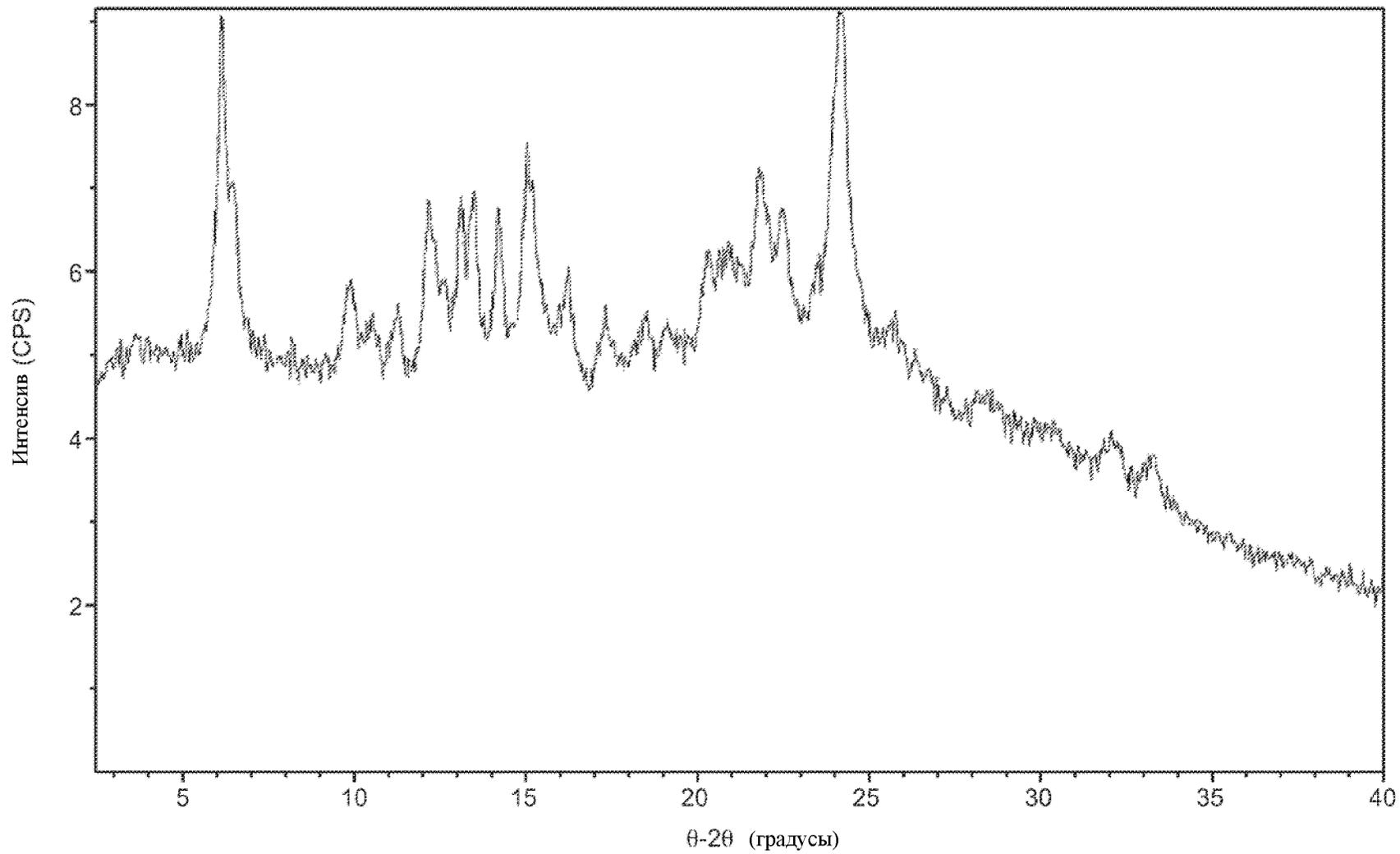
ФИГ. 4А



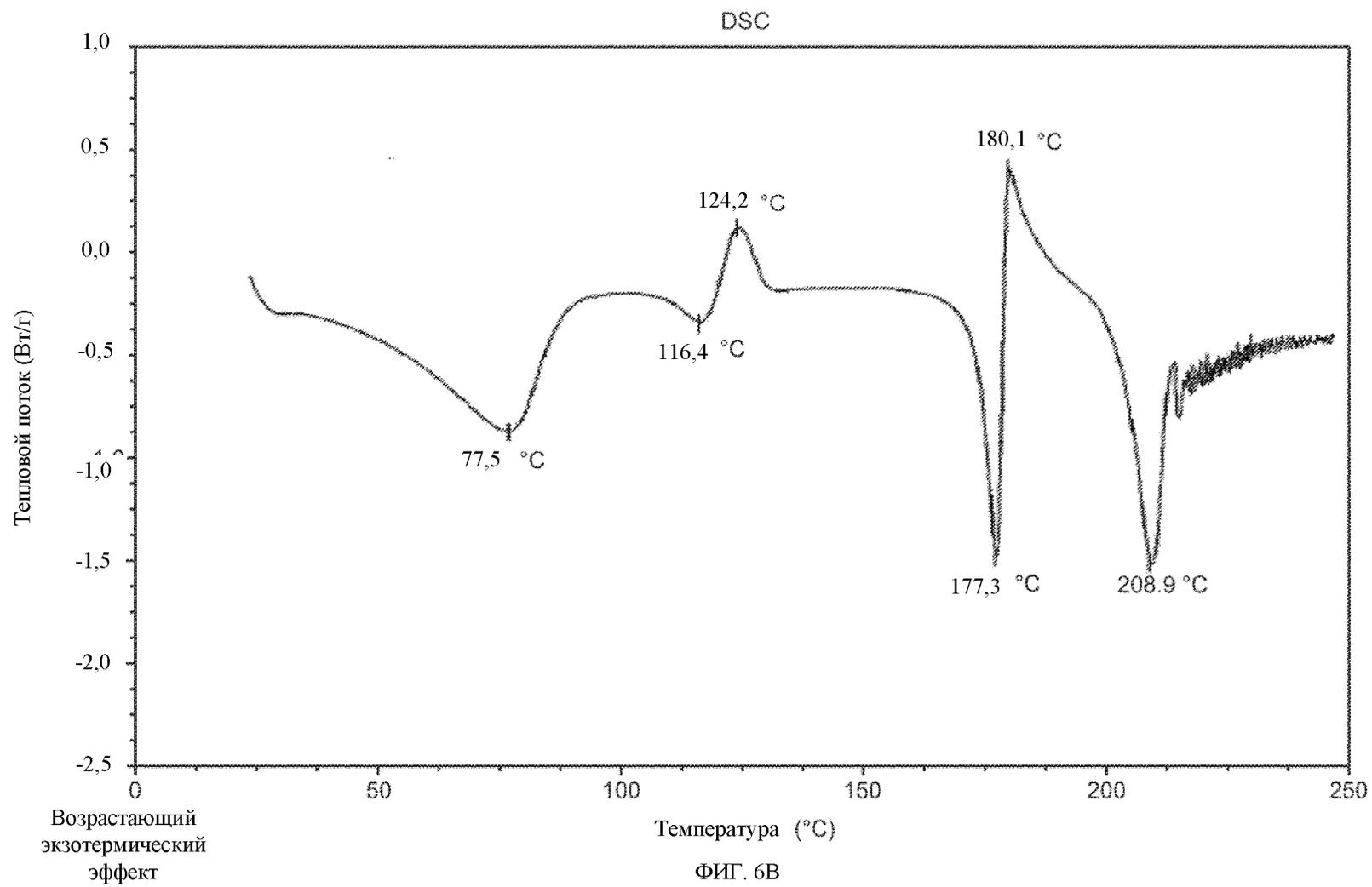


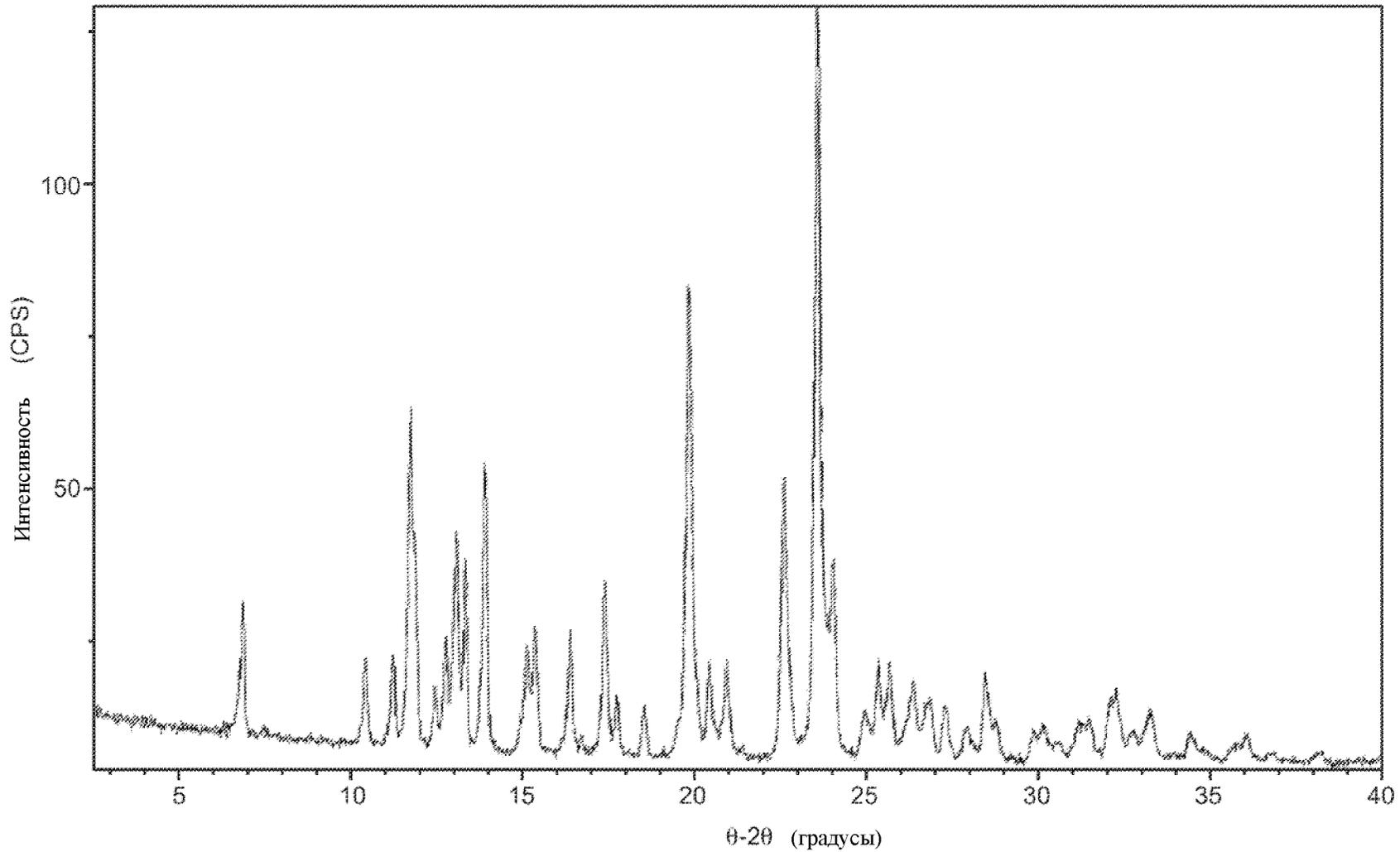
ФИГ. 5А





ФИГ. 6А





ФИГ. 7А

DSC

