

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202092648 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.03.24

(51) Int. Cl. C07D 471/14 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.05.03

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ FGFR ИНГИБИТОРА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 62/667,166; 62/815,539

(32) 2018.05.04; 2019.03.08

(33) US

(86) PCT/US2019/030633

(87) WO 2019/213544 2019.11.07

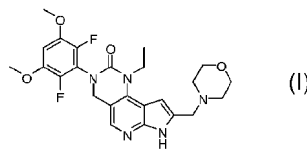
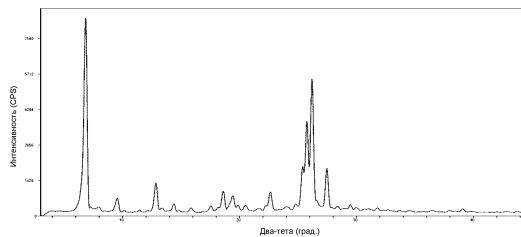
(88) 2019.12.26

(71) Заявитель:  
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:  
Берн Тимоти С., Лю Филип С.,  
Фритце Уилльям, Цзя Чжунцзян, Тао  
Мин, Ван Дэнцинь, Чжоу Цзячэн, Ли  
Цюнь (US)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-ону, его твердым формам и полиморфам, способам их получения и промежуточным соединениям при их получении, которые применимы при лечении FGFR-ассоциированных или опосредованных заболеваний, таких как рак.



A1

202092648

202092648

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566174EA/061

### ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ FGFR ИНГИБИТОРА И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

#### ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящая заявка относится к твердым формам ингибитора рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR), включая способы его получения, и промежуточные соединения при его получении, которые применимы при лечении опосредованного FGFR заболевания, такого как рак.

#### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Рецепторы фактора роста фибробластов (FGFR) представляют собой рецепторные тирозинкиназы, которые связываются с лигандами фактора роста фибробластов (FGF). Существует четыре белка FGFR (FGFR1-4), которые способны связывать лиганды и участвуют в регуляции многих физиологических процессов, включая развитие тканей, ангиогенез, заживление ран и регуляцию метаболизма. При связывании лиганда рецепторы подвергаются димеризации и фосфорилированию, что приводит к стимуляции активности протеинкиназы и привлечению многих внутриклеточных докинг-белков. Эти взаимодействия способствуют активации ряда внутриклеточных сигнальных путей, включая Ras-МАРК, АКТ-PI3K и фосфолипазу C, которые важны для клеточного роста, пролиферации и выживания (обзор в Eswarakumar et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005). Аберрантная активация этого пути либо из-за сверхэкспрессии лигандов FGF или FGFR, либо активирующих мутаций в FGFR может привести к развитию, прогрессированию опухоли и устойчивости к традиционным методам лечения рака. При человеческом раке описаны генетические изменения, включая амплификацию генов, хромосомные транслокации и соматические мутации, которые приводят к не зависящей от лиганда активации рецептора. Крупномасштабное секвенирование DNA тысяч образцов опухолей показало, что компоненты пути FGFR являются одними из наиболее часто мутируемых при человеческом раке. Многие из этих активирующих мутаций идентичны мутациям зародышевой линии, которые приводят к синдромам скелетной дисплазии. Механизмы, которые приводят к аберрантной лиганд-зависимой передаче сигналов при заболевании человека, включают сверхэкспрессию FGF и изменения в сплайсинге FGFR, которые приводят к рецепторам с более беспорядочными способностями связывания лиганда (обзор в Knights and Cook *Pharmacology & Therapeutics*, 2010; Turner and Grose, *Nature Reviews Cancer*, 2010). Следовательно, разработка ингибиторов, нацеленных на FGFR, может быть полезной при клиническом лечении заболеваний, которые имеют повышенную активность FGF или FGFR.

Типы рака, в которые вовлечены FGF/FGFR, включают, но не ограничиваются ими: карциномы (например, мочевого пузыря, груди, шейки матки, колоректальный, эндометрия, желудка, головы и шеи, почек, печени, легких, яичников, простаты); кроветворные злокачественные новообразования (например, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, острый

миелогенный лейкоз, неходжкинская лимфома, миелопролиферативные новообразования и макроглубулинемия Вальденстрема); и другие новообразования (например, глиобластома, меланома и рабдосаркома). Помимо роли в онкогенных новообразованиях, активация FGFR также участвует в заболеваниях скелета и хондроцитов, включая, помимо прочего, синдромы ахрондроплазии и краниосиностоза.

Ось передачи сигналов FGFR4-FGF19, в частности, вовлечена в патогенез ряда видов рака, включая гепатоцеллюлярную карциному (Heinzle et al., *Curr. Pharm. Des.* 2014, 20:2881). Было показано, что эктопическая экспрессия FGF19 у трансгенных мышей приводит к образованию опухоли в печени, и было обнаружено, что нейтрализующее антитело к FGF19 ингибирует рост опухоли у мышей. Кроме того, сверхэкспрессия FGFR4 наблюдалась при множестве типов опухолей, включая гепатоцеллюлярную карциному, колоректальный рак, рак груди, поджелудочной железы, простаты, легких и щитовидной железы. Более того, активирующие мутации в FGFR4 описаны при рабдомиосаркоме (Taylor et al. *JCI* 2009, 119:3395).

Ингибиторы FGFR в настоящее время разрабатываются для лечения рака. К примеру, молекула 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она и другие низкомолекулярные ингибиторы FGFR описаны, к примеру, в публикациях США №№: 2012/0165305; 2014-0045814; 2013-0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449; и 2016-0244450. Соответственно, существует потребность в новых твердых формах молекул, ингибирующих FGFR, для получения фармацевтически полезных составов и лекарственных форм с подходящими свойствами, связанными, к примеру, с облегчением производства безопасных, эффективных и высококачественных лекарственных продуктов

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В настоящем документе предусмотрены твердые формы 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она («Соединение 1»).

В настоящем документе также представлены фармацевтические композиции, которые включают твердые формы, описанные в настоящем документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или наполнителей.

В настоящем описании также представлены способы ингибирования ферментов FGFR с использованием твердых форм, как описано в данном документе.

В настоящем описании также представлены терапевтические методы использования твердых форм, как описано в данном документе. Настоящее описание также обеспечивает применение твердых форм, описанных в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для использования в терапии. В настоящем описании также представлены твердые формы, описанные в данном документе, для использования в терапии.

В настоящем документе также представлены процессы для приготовления 3-(2,6-

дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она и его твердых форм, как описано в настоящем документе.

В настоящем документе также представлены промежуточные соединения, полезные для получения 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она и его твердых форм, как описано в настоящем документе.

В настоящем документе также предлагается способ лечения холангиокарциномы у пациенты, нуждающегося в этом лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1. Также предлагается способ лечения миелоидных/лимфоидных новообразований (к примеру, миелопролиферативного синдрома  $\delta p11$ ) у пациента, нуждающегося в этом лечении, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1. Кроме того, в настоящем документе предусмотрен способ увеличения выживаемости или выживаемости без прогрессирования у пациента с холангиокарциномой, где холангиокарцинома характеризуется слиянием FGFR2, включающим введение Соединения 1 пациенту.

#### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР**

ФИГ. 1 показывает диаграмму порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) Соединения 1, Формы I.

ФИГ. 2 показывает термограмму дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы I, Соединения 1.

ФИГ. 3 показывает термограмму термогравиметрического анализа (TGA) Соединения 1, Формы I.

ФИГ. 4 показывает диаграмму XRPD Соединения 1, Форма II.

ФИГ. 5 показывает термограмму DSC Формы II Соединения 1.

ФИГ. 6 показывает термограмму TGA Формы II Соединения 1.

ФИГ. 7 показывает диаграмму XRPD Соединения 1, Форма IIa.

ФИГ. 8 показывает термограмму DSC Формы IIa Соединения 1.

ФИГ. 9 показывает термограмму TGA Формы IIa Соединения 1.

ФИГ. 10 показывает диаграмму Соединения 1, Формы III.

ФИГ. 11 показывает термограмму DSC Формы III Соединения 1.

ФИГ. 12 показывает термограмму TGA Формы III Соединения 1.

ФИГ. 13 показывает диаграмму Соединения 1, Формы IV.

ФИГ. 14 показывает термограмму DSC Формы IV Соединения 1.

ФИГ. 15 представлена термограмма TGA Формы IV Соединения 1.

ФИГ. 16 показывает диаграмму Соединения 1, Формы V.

ФИГ. 17 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы V.

ФИГ. 18 показывает диаграмму XRD Соединения 1, Формы VI.

Фиг. 19 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы VI.

Фиг. 20 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы VI.

- ФИГ. 21 показывает диаграмму Соединения 1, Формы VII.
- Фиг. 22 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы VII.
- Фиг. 23 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы VII.
- ФИГ. 24 показывает диаграмму XRD Соединения 1, Формы VIII.
- Фиг. 25 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы VIII.
- Фиг. 26 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы VIII.
- ФИГ. 27 показывает диаграмму XRPD Соединения 1, Формы VIIa.
- ФИГ. 28 показывает XRPD диаграмму Соединения 1, Формы IX.
- Фиг. 29 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы IX.
- Фиг. 30 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы IX.
- ФИГ. 31 показывает диаграмму Соединения 1, Формы X.
- ФИГ. 32 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы X.
- ФИГ. 33 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы X.
- ФИГ. 34 показывает диаграмму XRD Соединения 1, Формы XI.
- Фиг. 35 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XI.
- Фиг. 36 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XI.
- ФИГ. 37 показывает диаграмму XRD Соединения 1, Формы XII.
- Фиг. 38 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XII.
- Фиг. 39 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XII.
- ФИГ. 40 показывает диаграмму XRD Соединения 1, Формы XIII.
- Фиг. 41 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XIII.
- Фиг. 42 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XIII.
- ФИГ. 43 показывает диаграмму XRPD Соединения 1, Формы XIIIa.
- ФИГ. 44 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XIIIa.
- ФИГ. 45 показывает диаграмму Соединения 1, Формы XIV.
- Фиг. 46 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XIV.
- Фиг. 47 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XIV.
- ФИГ. 48 показывает диаграмму Соединения 1, Формы XV.
- Фиг. 49 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XV.
- Фиг. 50 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XV.
- ФИГ. 51 показывает диаграмму Соединения 1, Формы XVI.
- Фиг. 52 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XVI.
- Фиг. 53 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XVI.
- ФИГ. 54 показывает диаграмму соединения 1, формы XVII.
- Фиг. 55 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XVII.
- Фиг. 56 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XVII.
- ФИГ. 57 показывает диаграмму Соединения 1, Формы XVIII.
- Фиг. 58 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XVIII.
- Фиг. 59 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XVIII.
- ФИГ. 60 показывает диаграмму Соединения 1, Формы XIX.

Фиг. 61 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XIX.

Фиг. 62 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XIX.

ФИГ. 63 показывает диаграмму Соединения 1, Формы XX.

Фиг. 64 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XX.

Фиг. 65 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XX.

ФИГ. 66 показывает диаграмму XRD Соединения 1, Формы XXI.

Фиг. 67 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XXI.

ФИГ. 68 показывает диаграмму XRPD Формы XXII Соединения 1.

Фиг. 69 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XXII.

ФИГ. 70 показывает диаграмму Соединения 1, Формы XXIII.

Фиг. 71 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XXIII.

Фиг. 72 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XXIII.

ФИГ. 73 показывает диаграмму XRPD Соединения 1, Формы XXIV.

Фиг. 74 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XXIV.

Фиг. 75 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы XXIV.

ФИГ. 76 показывает диаграмму XRPD Соединения 1, Формы XXV.

Фиг. 77 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XXV.

ФИГ. 78 показывает диаграмму XRPD Соединения 1, Формы XXVI.

ФИГ. 79 показывает наилучшее процентное изменение размера целевого поражения по сравнению с исходным уровнем у пациентов с транслокациями CCA и FGFR2 (группа А) по данным независимого рецензента.

ФИГ. 80 показывает продолжительность лечения и подтвержденный ответ у пациентов с транслокациями CCA и FGFR2 (группа А) по данным независимого обозревателя.

ФИГ. 81 показывает оценки Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования (ВБП; оценка независимого обозревателя) в группе А, В и С.

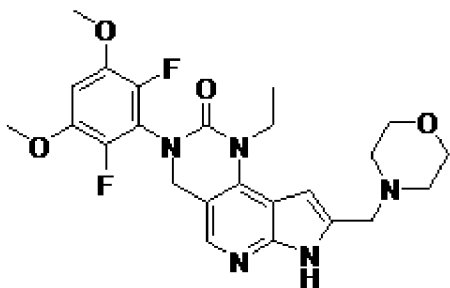
ФИГ. 82 показывает сводку клинических и цитогенетических ответов у пациентов с миелоидными/лимфоидными новообразованиями с перестройками FGFR1.

ФИГ. 83 показывает исходное ПЭТ-сканирование пациента с миелопролиферацией и Т-лимфобластной лимфомой (ТЛЛ) перед лечением Соединением 1.

ФИГ. 84 показывает исходное ПЭТ-сканирование пациента с миелопролиферацией и Т-лимфобластной лимфомой (ТЛЛ) после лечения Соединением 1.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Настоящее описание направлено, *среди прочего*, на твердые формы, включая кристаллические формы и аморфные формы 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2Н-пирроло [3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (Соединение 1), а также процессы и промежуточные продукты для приготовления соединения. Структура Соединения 1 показана ниже.



Соединение 1

Соединение 1 описано в Патенте США No. 9,611,267, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

Соединение 1 может быть выделено в виде одной или нескольких твердых форм. Твердые формы (к примеру, кристаллические формы), описанные здесь, могут иметь определенные преимущества, к примеру, они могут иметь желаемые свойства, такие как простота обращения, легкость обработки, стабильность при хранении и легкость очистки. Более того, кристаллические формы могут быть полезны для улучшения рабочих характеристик фармацевтического продукта, таких как профиль растворения, срок хранения и биодоступность.

Используемый здесь, если не указано иное, термин «около», когда используется в отношении числового значения или диапазона значений, которые предназначены для описания конкретной твердой формы (к примеру, конкретной температуры или диапазона температур, к примеру, для описания плавления, дегидратации или стеклования; изменения массы, такое как изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержания растворителя или воды, выраженное, к примеру, в массе или процентах; или положения пика, такое как в анализе, к примеру, с помощью  $^{13}\text{C}$  NMR, DSC, TGA и XRPD), указывают, что значение или диапазон значений могут отклоняться до степени, которая считается разумной для квалифицированного специалиста в данной области техники, при этом описывая конкретную твердую форму. В частности, термин "около", когда он используется в этом контексте, указывает, что числовое значение или диапазон значений может изменяться на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% или 0,1% от приведенного значения или диапазона значений, все еще описывая конкретную твердую форму. Термин «около», когда он используется в отношении значения угла 2-тета означает +/-0,2 градуса 2-тета.

Используемый здесь термин «твердая форма» относится к соединению, представленному в настоящем документе, в аморфном состоянии или кристаллическом состоянии («кристаллическая форма», или «кристаллическое твердое вещество», или «кристаллическая твердая форма»), посредством чего соединение, представленное в настоящем документе в кристаллическом состоянии может необязательно включать растворитель или воду внутри кристаллической решетки, к примеру, с образованием сольватированной или гидратированной кристаллической формы. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение, представленное в данном документе, находится в кристаллическом состоянии, как описано в данном документе.

Используемый здесь термин «пик» или «характеристический пик» относится к отражению XRPD, имеющему относительную высоту/интенсивность, по меньшей мере, около 3% от максимального пика высоты/интенсивности.

Используемый здесь термин «кристаллическая» или «кристаллическая форма» относится к твердой кристаллической форме химического соединения, включая, но не ограничиваясь, однокомпонентную или многокомпонентную кристаллическую форму, к примеру, включая сольваты, гидраты, клатраты и сокристалл. К примеру, кристаллическая означает наличие регулярно повторяющегося и/или упорядоченного расположения молекул и наличие различимой кристаллической решетки. Термин «кристаллическая форма» предназначен для обозначения конкретной конфигурации решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества как правило имеют разные кристаллические решетки (к примеру, элементарные ячейки), как правило имеют разные физические свойства, связанные с их разными кристаллическими решетками, и в некоторых случаях имеют разное содержание воды или растворителя. Различные кристаллические решетки могут быть идентифицированы методами определения характеристик твердого состояния, такими как порошковая рентгеновская дифракция (XRPD). Другие методы определения характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), динамическая сорбция паров (DVS) и т.п., дополнительно помогают идентифицировать кристаллическую форму, а также помогают определить стабильность и содержание растворителя/воды.

Различные кристаллические формы конкретного вещества, такого как Соединение 1, как описано в данном документе, могут включать как безводные формы этого вещества, так и сольватированные/гидратированные формы этого вещества, где каждая из безводных форм и сольватированных/гидратированных форм отличается друг от друга различными диаграммами XRPD или другими методами определения характеристик твердого состояния, что означает различную кристаллическую решетку. В некоторых случаях единичная кристаллическая форма (к примеру, идентифицированная уникальной диаграммой XRPD) может иметь переменное содержание воды или растворителя, при этом решетка остается практически неизменной (как и диаграмма XRPD), несмотря на изменение состава в отношении воды и/или растворителя.

Диаграмма отражений XRPD (пики) как правило рассматривается как характерный признак определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости, *среди прочего*, от методики приготовления образца, распределения кристаллов по размерам, используемых фильтров, процедуры установки в среды образца и конкретного используемого инструмента. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или существующие пики могут исчезнуть, в зависимости от типа оборудования или настроек (к примеру, от того, используется ли Ni-фильтр или нет). Используемый здесь термин «пик» относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность по меньшей мере около 3%



или по меньшей мере около 4% от максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, вариации инструмента и другие факторы могут повлиять на значения 2-тета. Таким образом, распределения пиков, таких как указанные здесь, могут варьироваться на плюс или минус около  $0,2^\circ$  (2-тета), и термин «в значительной степени», используемый в контексте XRPD в данном документе, предназначен для охвата вышеупомянутых вариантов.

Таким же образом, показания температуры в отношении DSC, TGA или других тепловых экспериментов могут варьироваться около на  $\pm 3^\circ\text{C}$  в зависимости от прибора, конкретных настроек, приготовления образца и т.д. Соответственно, кристаллическая форма, представленная в настоящем документе, имеющая термограмму DSC «в значительной степени» как показано на любой из Фигур, учитывает такое изменение.

Кристаллические формы вещества могут быть получены рядом способов, известных в данной области техники. Такие методы включают, но не ограничиваются, перекристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителя, перекристаллизацию в ограниченном пространстве, к примеру, в нанопорах или капиллярах, перекристаллизацию на поверхностях или основах для создания, таких как, к примеру, на полимерах, перекристаллизацию в присутствии добавок, таких как, к примеру, сокристаллические контрмолекулы, десольватация, дегидратация, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузия пара, сублимация, воздействие влаги, измельчение и измельчение по каплям растворителя.

Используемый здесь термин «аморфный» или «аморфная форма» предназначен для обозначения того, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является кристаллическим, как определено, к примеру, с помощью XRPD или когда рассматриваемое вещество, компонент или продукт, к примеру, не обладает двойным лучепреломлением при наблюдении под микроскопом. К примеру, аморфный означает, в значительной степени, без регулярно повторяющегося расположения молекул или отсутствие дальнего порядка кристалла, то есть аморфная форма не является кристаллической. Аморфная форма не имеет четкой диаграммы дифракции рентгеновских лучей с резкими максимумами. В некоторых вариантах реализации изобретения образец, содержащий аморфную форму вещества, может практически не содержать других аморфных форм и/или кристаллических форм. Например, аморфное вещество может быть идентифицировано по спектру XRPD без отражений.

Используемый здесь термин «в значительной степени аморфный» означает, что большая часть массы образца или препарата Соединения I является аморфной, а оставшая часть образца представляет собой кристаллическую форму того же соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения в значительной степени аморфный образец имеет кристалличность менее около 5% (к примеру, около 95% некристаллической формы того же соединения), кристалличность менее около 4% (к примеру, около 96% некристаллической формы того же соединения), кристалличность менее около 3% (к примеру, около 97% некристаллической формы того же соединения),

кристалличность менее около 2% (к примеру, около 98% некристаллической формы того же соединения), менее чем около 1% кристалличности (к примеру, около 99% некристаллической формы того же соединения) или около 0% кристалличности (к примеру, около 100% некристаллической формы того же соединения). В некоторых вариантах осуществления термин «полностью аморфный» означает кристалличность менее примерно 99% или около 0%.

Соединение 1 может быть приготовлено отдельными порциями, называемыми пробами, образцами или препаратами. Пробы, образцы или препараты могут включать Соединение 1 в любой из кристаллических или некристаллических форм, описанных в данном документе, включая гидратированные и негидратированные формы и их смеси.

Предлагаемые здесь соединения (к примеру, Соединение 1) также могут включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковый атомный номер, но разные массовые числа. К примеру, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или несколько составляющих атомов соединений, представленных в настоящем документе, могут быть заменены или замещены изотопами атомов в естественном или не природном количестве. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает по меньшей мере один атом дейтерия. К примеру, один или несколько атомов водорода в соединении согласно настоящему описанию могут быть заменены дейтерием. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение включает 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 атомов дейтерия. Методы синтеза включения изотопов в органические соединения известны в данной области.

В некоторых вариантах реализации Соединение 1 в значительной степени выделено. Термин «в значительной степени выделено» означает, что соединение, по меньшей мере, частично или в значительной степени выделено из окружающей среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, к примеру, композицию, обогащенную соединением, солями, гидратами, сольватами или твердыми формами, представленными здесь. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединения, солей, гидратов, сольватов или твердых форм, представленных в настоящем документе.

Используемый здесь термин «гидрат» предназначен для обозначения твердой формы Соединения 1, которая включает воду. Вода в гидрате может присутствовать в стехиометрическом количестве по отношению к количеству соли в твердом веществе или может присутствовать в различных количествах, таких, которые могут быть обнаружены в связи с каналами гидратов.

Используемый здесь термин «в значительной степени», относящийся к

характеристической фигуре кристаллической формы, такой как диаграмма XRPD, термограмма DSC, термограмма TGA и т.п., означает, что фигура объекта может быть не идентична упоминаемой фигуре, изображенной здесь, но она попадает в пределы экспериментальной ошибки и, таким образом, может считаться производной той же кристаллической формы, которая раскрыта в данном документе, по оценке квалифицированного специалиста в данной области техники.

Используемый здесь термин «в значительной степени кристаллический» означает, что большая часть массы образца или препарата Соединения 1 является кристаллической, а остальная часть образца представляет собой некристаллическую форму (к примеру, аморфную форму) того же соединения. В некоторых вариантах реализации изобретения в значительной степени кристаллический образец имеет кристалличность по меньшей мере около 95% (к примеру, около 5% некристаллической формы того же соединения), по меньшей мере около 96% кристалличности (к примеру, около 4% некристаллической формы того же соединения), по меньшей мере, около 97% кристалличности (к примеру, около 3% некристаллической формы того же соединения), по меньшей мере, около 98% кристалличности (к примеру, около 2% некристаллической формы того же соединения), по крайней мере, около 99% кристалличности (к примеру, около 1% некристаллической формы того же соединения) или около 100% кристалличности (к примеру, около 0% некристаллической формы того же соединения). В некоторых вариантах реализации термин «полностью кристаллический» означает кристалличность по меньшей мере около 99% или около 100%.

Используемый здесь термин «% кристалличности» или «кристаллическая чистота» означает процентное содержание кристаллической формы в препарате или образце, которые могут содержать другие формы, такие как аморфная форма того же соединения или, по крайней мере, одну другую кристаллическую форму соединения или их смеси. В некоторых вариантах реализации изобретения кристаллические формы могут быть выделены с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации изобретения кристаллические формы могут быть выделены с чистотой более около 99%.

Используемый здесь термин «взаимодействие» используется как известно в данной области техники и главным образом относится к объединению химических реагентов таким образом, чтобы обеспечить их взаимодействие на молекулярном уровне для достижения химического или физического превращения. В некоторых вариантах реализации изобретения взаимодействие включает, по меньшей мере, два реагента, при этом один или несколько молярных эквивалентов второго реагента используются по отношению к первому реагенту. В некоторых вариантах реализации изобретения стадия взаимодействия процесса синтеза может включать одно или несколько веществ в дополнение к реагентам, таким как растворитель и/или катализатор. Стадии взаимодействия описанных в данном документе процессов можно проводить в течение времени и в условиях, которые подходят для получения идентифицированного продукта.

Используемый здесь термин «превращение» по отношению к изменению промежуточного продукта или исходного реагента или материала в химической реакции относится к воздействию промежуточного или исходного реагента или материала на подходящие реагенты и условия (к примеру, температура, время, растворитель и т.д.) для осуществления определенных изменений (к примеру, разрыва или образования химической связи) для получения желаемого продукта.

Соединение 1 может быть получено в различных кристаллических формах, включая, например, Форму I, Форму II, Форму II-а, Форму III, Форму IV, Форму V, Форму VI, Форму VII, Форму VIII, Форму VIIIa, Форму IX, Форму X, Форму XI, Форму XII, Форму XIII, Форму XIII-а, Форму XIV, Форму XV, Форму XVI, Форму XVII, Форму XVIII, Форму XIX, Форму XX, Форму XXI, Форму XXII, Форму XXIII, Форму XXIV, Форму XXV или Форму XXVI. В некоторых вариантах реализации изобретения твердая форма Соединения 1 является аморфной.

#### *Соединение 1 Форма I*

В данном документе предложена твердая форма Соединения 1, которая является кристаллической, называемая Формой I, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма I имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 12,9, около 25,4, около 25,8, около 26,2 и около 27,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах воплощения изобретения Форма I имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 12,9, около 25,4, около 25,8, около 26,2 и около 27,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 12,9, около 25,4, около 25,8, около 26,2 и около 27,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,6, около 12,9, около 18,6, около 19,4, около 22,6, около 25,4, около 25,8, около 26,2 и около 27,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,6, около 12,9, около 18,6, около 19,4, около 22,6, около 25,4, около 25,8, около 26,2 и около 27,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,6, около 12,9, около 18,6, около 19,4, около 22,6, около 25,4, около 25,8, около 26,2 и около 27,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I имеет диаграмму DSC с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I демонстрирует

термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и 276 °С. В некоторых вариантах реализации изобретения Форма I демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 201 °С. В некоторых вариантах реализации Форма I демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма I имеет термограмму DSC, по существу, такую, как изображено на Фигуре 2. В некоторых вариантах реализации Форма I имеет термограмму TGA, по существу, как изображено на Фигуре 3.

В некоторых вариантах реализации Форма I имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 12,9, около 25,4, около 25,8, около 26,2 и около 27,5 градусов 2-тета; и Форма I демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и 276 °С.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы I Соединения 1, включающие перекристаллизацию Соединения 1 в растворителе. В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метил-трет-бутилового эфира. В некоторых вариантах реализации способ получения Формы I Соединения 1 включает перекристаллизацию Соединения 1 из смеси дихлорметана и метил-трет-бутилового эфира. В некоторых вариантах осуществления перекристаллизация включает а) нагревание раствора Соединения 1 в смеси дихлорметана и метил-трет-бутилового эфира до повышенной температуры в течение первого периода времени и б) охлаждение до пониженной температуры в течение второго периода времени. В некоторых вариантах реализации повышенная температура составляет  $\geq 30$  °С,  $\geq 35$  °С,  $\geq 36$  °С,  $\geq 39$  °С или  $\geq 40$  °С. В некоторых вариантах реализации первый период составляет от 5 до 6 часов. В некоторых вариантах осуществления первый период времени превышает 5 часов. В некоторых вариантах реализации пониженная температура представляет собой температуру окружающей среды. В некоторых вариантах реализации пониженная температура составляет около 23 °С. В некоторых вариантах осуществления второй период времени составляет от 10 до 11 часов. В некоторых вариантах реализации второй период времени превышает 5, 8 или 10 часов. В некоторых вариантах реализации второй период времени составляет 10,5 ч.

В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма II*

В данном документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму II, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма II имеет по меньшей мере один характерный пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,5, около 12,8, около 13,3 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II имеет по меньшей мере два характерных пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,5, около 12,8, около 13,3 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,5, около 12,8, около 13,3 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,5, около 12,8, около 13,3, около 19,0, около 20,5, около 22,6, около 25,8, около 26,2 и около 27,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II имеет по меньшей мере два характерных пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,5, около 12,8, около 13,3, около 19,0, около 20,5, около 22,6, около 25,8, около 26,2 и около 27,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,5, около 12,8, около 13,3, около 19,0, около 20,5, около 22,6, около 25,8, около 26,2 и около 27,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 4.

В некоторых вариантах реализации Форма II демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма II имеет термограмму DSC, по существу, как изображено на Фигуре 5. В некоторых вариантах реализации Форма II имеет термограмму TGA, по существу, как изображено на Фигуре 6.

В некоторых вариантах реализации Форма II имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,5, около 12,8, около 13,3 и около 25,8 градусов 2-тета; и Форма II показывает термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы II Соединения 1, включающие выпаривание насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в дихлорметане при  $50 \pm 1$  °C.

В некоторых вариантах реализации Форма II может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Форма II-а Соединения 1*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму II-а, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма II-а имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,9, около 9,4, около 13,3, около 16,3 и около 19,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,9, около 9,4, около 13,3, около 16,3 и около 19,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,9, около 9,4, около 13,3, около 16,3 и около 19,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,9, около 9,4, около 12,9, около 13,3, около 16,3, около 17,5, около 19,0, около 19,9, около 22,5 и около 26,1 градусов 2- тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,9, около 9,4, около 12,9, около 13,3, около 16,3, около 17,5, около 19,0, около 19,9, около 22,5 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,9, около 9,4, около 12,9, около 13,3, около 16,3, около 17,5, около 19,0, около 19,9, около 22,5 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 7.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 275 °С. В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет термограмму DSC, по существу, такую, как изображено на Фигуре 8. В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет термограмму TGA, по существу, как изображено на Фигуре 9.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,9, около 9,4, около 13,3, около 16,3 и около 19,9 градусов 2-тета; и Форма II-a показывает термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 275 °С.

В настоящем документе также предлагаются способы получения Формы II-a Соединения 1, включающие выпаривание раствора Формы I Соединения 1 в дихлорметане при  $25 \pm 1$  °С.

В некоторых вариантах реализации Форма II-a может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

### *Соединение 1 Форма III*

В данном документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму III, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма III имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,5, около 13,9, около 15,0, около

15,3, около 16,8 и около 18,6.

В некоторых вариантах реализации Форма III имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,5, около 13,9, около 15,0, около 15,3, около 16,8 и около 18,6.

В некоторых вариантах реализации Форма III имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,5, около 13,9, около 15,0, около 15,3, около 16,8 и около 18,6.

В некоторых вариантах реализации Форма III имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,5, около 6,7, около 8,5, около 13,9, около 15,0, около 15,3, около 16,8, около 18,6, около 19,3, около 21,5, около 22,9, около 24,2 и около 25,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма III имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,5, около 6,7, около 8,5, около 13,9, около 15,0, около 15,3, около 16,8, около 18,6, около 19,3, около 21,5, около 22,9, около 24,2 и около 25,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма III имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,5, около 6,7, около 8,5, около 13,9, около 15,0, около 15,3, около 16,8, около 18,6, около 19,3, около 21,5, около 22,9, около 24,2 и около 25,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма III имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 10.

В некоторых вариантах реализации Форма III демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 101 °C, 204°C и 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма III демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 101 °C. В некоторых вариантах реализации Форма III демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 204 °C. В некоторых вариантах реализации Форма III демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма III имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 11. В некоторых вариантах реализации Форма III имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 12.

В некоторых вариантах реализации Форма III имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,5, около 13,9, около 15,0, около 15,3, около 16,8 и около 18,6; и Форма III демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах приблизительно 101 °C, 204°C и 276 °C.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы III Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к раствору Соединения 1, Формы I в 1,4-диоксане, перемешивание при  $25\pm 1^\circ\text{C}$  в течение 2 дней и удаление супернатанта путем центрифугирования.

В некоторых вариантах реализации Форма III может быть выделена с чистотой по



меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма IV*

В данном документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму IV, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRD, выбранный из около 10,1, около 13,0, около 14,0, около 18,4, около 22,2, около 24,3 и около 26,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRD, выбранных из около 10,1, около 13,0, около 14,0, около 18,4, около 22,2, около 24,3 и около 26,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRD, выбранных из около 10,1, около 13,0, около 14,0, около 18,4, около 22,2, около 24,3 и около 26,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет по меньшей мере один характерный пик XRPD, выбранный из около 10,1, около 13,0, около 14,0, около 15,6, около 17,3, около 18,4, около 20,2, около 21,4, около 22,2, около 22,7, около 24,3, около 26,4 и около 26,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 10,1, около 13,0, около 14,0, около 15,6, около 17,3, около 18,4, около 20,2, около 21,4, около 22,2, около 22,7, около 24,3, около 26,4 и около 26,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 10,1, около 13,0, около 14,0, около 15,6, около 17,3, около 18,4, около 20,2, около 21,4, около 22,2, около 22,7, около 24,3, около 26,4 и около 26,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 13.

В некоторых вариантах реализации Форма IV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 109 °C, 203 °C и 278 °C. В некоторых вариантах реализации Форма IV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 109 °C. В некоторых вариантах реализации Форма IV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 203 °C. Форма IV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 278 °C. В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 14. В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 15.

В некоторых вариантах реализации Форма IV имеет по меньшей мере один

характерный пик XRPD, выбранный из около 10,1, около 13,0, около 14,0, около 18,4, около 22,2, около 24,3 и около 26,4 градусов 2-тета; и Форма IV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 109 °C, 203°C и 278 °C.

В данном документе также предлагаются способы получения Формы IV Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к мутному раствору Соединения 1, Формы I в 1,4-диоксане, и перемешивание при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 6 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма IV может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма V*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму V, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма V имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,4, около 14,8, около 21,3, около 22,0 и около 22,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма V имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,4, около 14,8, около 21,3, около 22,0 и около 22,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма V имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,4, около 14,8, около 21,3, около 22,0 и около 22,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма V имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 16.

В некоторых вариантах реализации Форма V демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 91, 203 и 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма V демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 91 °C. В некоторых вариантах реализации Форма V демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 203 °C. В некоторых вариантах реализации Форма V демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма V имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 17.

В некоторых вариантах реализации Форма V имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,4, около 14,8, около 21,3, около 22,0 и около 22,3 градусов 2-тета; и Форма V демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 91 °C, 203°C и 276 °C.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы V Соединения 1, включающие выдержку насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в

1,4-диоксане в течение более 30 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма V может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма VI*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму VI, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,1, около 9,5, около 14,4, около 17,6, около 18,6, около 19,9 и около 22,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,1, около 9,5, около 14,4, около 17,6, около 18,6, около 19,9 и около 22,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRD, выбранных из около 9,1, около 9,5, около 14,4, около 17,6, около 18,6, около 19,9 и около 22,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,8, около 9,1, около 9,5, около 10,2, около 11,4, около 12,1, около 13,4, около 14,4, около 15,9, около 17,6, около 18,6, около 19,2, около 19,9, около 22,3, около 22,7, около 25,4 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,8, около 9,1, около 9,5, около 10,2, около 11,4, около 12,1, около 13,4, около 14,4, около 15,9, около 17,6, около 18,6, около 19,2, около 19,9, около 22,3, около 22,7, около 25,4 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,8, около 9,1, около 9,5, около 10,2, около 11,4, около 12,1, около 13,4, около 14,4, около 15,9, около 17,6, около 18,6, около 19,2, около 19,9, около 22,3, около 22,7, около 25,4 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 18.

В некоторых вариантах реализации Форма VI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 275 °C. В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 19. В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 20.

В некоторых вариантах реализации Форма VI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,1, около 9,5, около 14,4, около 17,6, около 18,6, около 19,9 и около 22,3 градусов 2-тета; и Форма VI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 275 °C.

В данном документе также представлены способы получения Формы VI Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к мутному раствору Соединения 1, полученного в метаноле, и перемешивание при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма VI может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма VII*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму VII, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,8, около 15,4, около 18,8, около 19,6 и около 20,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,8, около 15,4, около 18,8, около 19,6 и около 20,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,8, около 15,4, около 18,8, около 19,6 и около 20,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,2, около 9,8, около 15,4, около 17,9, около 18,8, около 19,6, около 20,1, около 21,1, около 22,3 и около 24,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,8, около 15,4, около 17,9, около 18,8, около 19,6, около 20,1, около 21,1, около 22,3 и около 24,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,2, около 9,8, около 15,4, около 17,9, около 18,8, около 19,6, около 20,1, около 21,1, около 22,3 и около 24,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 21.

В некоторых вариантах реализации Форма VII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 88, 201 и  $276^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах реализации Форма VII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около  $88^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах реализации Форма VII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около  $201^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах реализации Форма VII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около  $276^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на

Фигуре 22. В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 23.

В некоторых вариантах реализации Форма VII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,8, около 15,4, около 18,8, около 19,6 и около 20,1 градусов 2-тета; и Форма VII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 88 °С, 201°С и 276 °С.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы VII Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к мутному раствору Соединения 1, Формы I, полученной в метилизобутилкетоне, и перемешивании при 25±1°С в течение 3 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма VII может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма VIII*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму VIII, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,1, около 16,7, около 18,2, около 18,6 и около 20,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,1, около 16,7, около 18,2, около 18,6 и около 20,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,1, около 16,7, около 18,2, около 18,6 и около 20,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,1, около 15,2, около 16,7, около 18,2, около 18,6, около 20,2, около 22,5, около 24,6, около 26,8 и около 29,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,1, около 15,2, около 16,7, около 18,2, около 18,6, около 20,2, около 22,5, около 24,6, около 26,8 и около 29,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,1, около 15,2, около 16,7, около 18,2, около 18,6, около 20,2, около 22,5, около 24,6, около 26,8 и около 29,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 24.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и 277 °С. В некоторых вариантах реализации Форма VIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 201 °С. В некоторых вариантах реализации Форма VIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °С. В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 25. В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 26.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,1, около 16,7, около 18,2, около 18,6 и около 20,2 градусов 2-тета; и Форма VIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и 277 °С.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы VIII Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к раствору Соединения 1 в ацетоне и перемешивание при  $25\pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Форма VIII-а Соединения 1*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму VIII-а, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-а имеет по меньшей мере один характерный пик XRPD, выбранный из около 8,9, около 16,2, около 18,0, около 18,4, около 19,9 и около 21,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-а имеет по меньшей мере два характерных пика XRPD, выбранных из около 8,9, около 16,2, около 18,0, около 18,4, около 19,9 и около 21,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-а имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,9, около 16,2, около 18,0, около 18,4, около 19,9 и около 21,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-а имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,9, около 16,2, около 18,0, около 18,4, около 19,9, около 21,1, около 22,0, около 23,5, около 24,1, около 24,3 и около 29,5. степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-а имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,9, около 16,2, около 18,0, около 18,4, около 19,9, около 21,1, около 22,0, около 23,5, около 24,1, около 24,3 и около 29,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-а имеет по меньшей мере три

характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,9, около 16,2, около 18,0, около 18,4, около 19,9, около 21,1, около 22,0, около 23,5, около 24,1, около 24,3 и около 29,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-а имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 27.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы VIII-а Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к мутному раствору Соединения 1 в метилэтилкетоне и перемешивание при  $50\pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-а может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма IX*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму IX, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,5, около 9,2, около 12,1, около 14,6, около 15,6, около 18,6, около 22,4 и около 22,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,5, около 9,2, около 12,1, около 14,6, около 15,6, около 18,6, около 22,4 и около 22,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,5, около 9,2, около 12,1, около 14,6, около 15,6, около 18,6, около 22,4 и около 22,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,5, около 9,2, около 12,1, около 13,9, около 14,6, около 15,6, около 16,8, около 18,6, около 19,3, около 22,4, около 22,9, около 24,6 и около 31,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,5, около 9,2, около 12,1, около 13,9, около 14,6, около 15,6, около 16,8, около 18,6, около 19,3, около 22,4, около 22,9, около 24,6 и около 31,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,5, около 9,2, около 12,1, около 13,9, около 14,6, около 15,6, около 16,8, около 18,6, около 19,3, около 22,4, около 22,9, около 24,6 и около 31,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 28.

В некоторых вариантах реализации Форма IX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около  $201^\circ\text{C}$  и  $276^\circ\text{C}$ . В некоторых

вариантах реализации Форма IX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 201 °С. В некоторых вариантах реализации Форма IX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 29. В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 30.

В некоторых вариантах реализации Форма IX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,5, около 9,2, около 12,1, около 14,6, около 15,6, около 18,6, около 22,4 и около 22,9 градусов 2-тета; и Форма IX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и 276 °С.

В данном документе также представлены способы получения Формы IX Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к мутному раствору Соединения 1, Формы I в метил-трет-бутиловом эфире, и перемешивание при  $25 \pm 1$  °С в течение 3 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма IX может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение I Форма X*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму X, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма X имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 10,1, около 14,6, около 15,4, около 15,7, около 18,1 и около 22,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма VIII-a имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 10,1, около 14,6, около 15,4, около 15,7, около 18,1 и около 22,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма X имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 10,1, около 14,6, около 15,4, около 15,7, около 18,1 и около 22,3 градусов 2-тета. В некоторых вариантах реализации форма X имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,9, около 10,1, около 11,3, около 14,6, около 15,4, около 15,7, около 17,2, около 18,1, около 19,5, около 20,0, около 22,3, около 23,8, около 25,3, около 25,7 и около 26,3 градусов 2 - тета.

В некоторых вариантах реализации Форма X имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 10,1, около 11,3, около 14,6, около 15,4, около 15,7, около 17,2, около 18,1, около 19,5, около 20,0, около 22,3, около 23,8, около 25,3, около 25,7 и около 26,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации форма X имеет по меньшей мере три



характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,9, около 10,1, около 11,3, около 14,6, около 15,4, около 15,7, около 17,2, около 18,1, около 19,5, около 20,0, около 22,3, около 23,8, около 25,3, около 25,7 и около 26,3 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма X имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 31.

В некоторых вариантах реализации Форма X демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 202 °C и 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма X демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 202 °C. В некоторых вариантах реализации Форма X демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма X имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 32. В некоторых вариантах реализации Форма X имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 33.

В некоторых вариантах реализации форма X имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 10,1, около 14,6, около 15,4, около 15,7, около 18,1 и около 22,3 градусов 2-тета; и Форма X демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 202°C и 276 °C.

В данном документе также представлены способы получения Формы X Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I, к мутному раствору Соединения 1, Формы I в этилацетате, и перемешивание при  $25\pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма X может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XI*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XI, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 7,5, около 13,0, около 17,3, около 21,4 и около 22,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 7,5, около 13,0, около 17,3, около 21,4 и около 22,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 7,5, около 13,0, около 17,3, около 21,4 и около 22,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 4,3, около 7,5, около 13,0, около 13,7, около 15,0, около 16,5, около 17,3, около 19,1, около 19,9, около 21,4, около 22,2, около 22,8, около 25,2 и около 26,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 4,3, около 7,5, около 13,0, около 13,7, около 15,0, около 16,5, около 17,3, около 19,1, около 19,9, около 21,4, около 22,2, около 22,8, около 25,2 и около 26,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 4,3, около 7,5, около 13,0, около 13,7, около 15,0, около 16,5, около 17,3, около 19,1, около 19,9, около 21,4, около 22,2, около 22,8, около 25,2 и около 26,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 34.

В некоторых вариантах реализации Форма XI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 141 °C и 279 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 141 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 279 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 35. В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 36.

В некоторых вариантах реализации Форма XI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 7,5, около 13,0, около 17,3, около 21,4 и около 22,8 градусов 2-тета; и Форма XI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 141 °C и 279 °C.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы XI Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к 5 мл мутного раствора Соединения 1, Формы I в этилформиате, и перемешивание при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма XI может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XII*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XII, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRD, выбранный из около 7,5, около 14,1, около 17,3, около 18,3, около 22,1 и около 22,7 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,5, около 14,1, около 17,3, около 18,3, около 22,1 и около 22,7 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,5, около 14,1, около 17,3, около

18,3, около 22,1 и около 22,7 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 7,5, около 9,8, около 11,5, около 12,9, около 14,1, около 17,3, около 18,3, около 22,1, около 22,7, около 24,3, около 26,3 и около 26,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 7,5, около 9,8, около 11,5, около 12,9, около 14,1, около 17,3, около 18,3, около 22,1, около 22,7, около 24,3, около 26,3 и около 26,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 7,5, около 9,8, около 11,5, около 12,9, около 14,1, около 17,3, около 18,3, около 22,1, около 22,7, около 24,3, около 26,3 и около 26,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 37.

В некоторых вариантах реализации Форма XII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 105 °C и 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 105 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 38. В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 39.

В некоторых вариантах реализации Форма XII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,5, около 14,1, около 17,3, около 18,3, около 22,1 и около 22,7 градусов 2-тета; и Форма XII показывает термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 105 °C и 276 °C.

В данном документе также представлены способы получения Формы XII Соединения 1, включающие добавление Соединения 1, Формы I к мутному раствору Соединения 1, Формы I, полученного в 1,4-диоксане, и перемешивание при  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 2 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма XII может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XIII*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XIII, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,7, около 15,2, около 15,7, около

21,9, около 23,1 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,7, около 15,2, около 15,7, около 21,9, около 23,1 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,7, около 15,2, около 15,7, около 21,9, около 23,1 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 4,0, около 7,7, около 10,9, около 11,6, около 14,2, около 15,2, около 15,7, около 17,8, около 19,0, около 21,9, около 22,2, около 23,1, около 25,6 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,0, около 7,7, около 10,9, около 11,6, около 14,2, около 15,2, около 15,7, около 17,8, около 19,0, около 21,9, около 22,2, около 23,1, около 25,6 и около 26,1 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 4,0, около 7,7, около 10,9, около 11,6, около 14,2, около 15,2, около 15,7, около 17,8, около 19,0, около 21,9, около 22,2, около 23,1, около 25,6 и около 26,1 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 40.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 41. В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 42.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,7, около 15,2, около 15,7, около 21,9, около 23,1 и около 26,1 градусов 2-тета; и Форма XIII показывает термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C.

В данном документе также представлены способы получения Формы XIII Соединения 1, Формы I, включающие добавление Соединения 1, Формы I к мутному раствору Соединения 1 в ТГФ, и перемешивание при  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 2 дней.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XIII-а*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XIII-а, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,9, около 7,7, около 10,4, около 15,2, около 21,5 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,9, около 7,7, около 10,4, около 15,2, около 21,5 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,9, около 7,7, около 10,4, около 15,2, около 21,5 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,9, около 7,7, около 8,3, около 10,4, около 10,9, около 12,1, около 14,4, около 15,2, около 18,6, около 19,7, около 21,5, около 22,3, около 22,6 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,9, около 7,7, около 8,3, около 10,4, около 10,9, около 12,1, около 14,4, около 15,2, около 18,6, около 19,7, около 21,5, около 22,3, около 22,6 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,9, около 7,7, около 8,3, около 10,4, около 10,9, около 12,1, около 14,4, около 15,2, около 18,6, около 19,7, около 21,5, около 22,3, около 22,6 и около 26,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 43.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 75°C и 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 75 ° C. В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 44.

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,9, около 7,7, около 10,4, около 15,2, около 21,5 и около 26,2 градусов 2-тета; и Форма XIII-а демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пики эндотермы при температурах около 75°C и 276 °C.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы XIII-а Соединения 1, включающие охлаждение насыщенного раствора Соединения 1, Формы I в ТГФ до -20°C и поддержание температуры на уровне -20°C в течение периода времени (например, 3 ч).

В некоторых вариантах реализации Форма XIII-а может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%,

около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XIV*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XIV, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRD, выбранный из около 7,0, около 14,1, около 16,1, около 20,0, около 22,0 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,0, около 14,1, около 16,1, около 20,0, около 22,0 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,0, около 14,1, около 16,1, около 20,0, около 22,0 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,0, около 8,6, около 9,2, около 9,6, около 10,3, около 11,5, около 12,2, около 14,1, около 14,5, около 16,1, около 17,6, около 18,3, около 18,7, около 19,3, около 20,0, около 22,0, около 22,3, около 22,9 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,0, около 8,6, около 9,2, около 9,6, около 10,3, около 11,5, около 12,2, около 14,1, около 14,5, около 16,1, около 17,6, около 18,3, около 18,7, около 19,3, около 20,0, около 22,0, около 22,3, около 22,9 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 7,0, около 8,6, около 9,2, около 9,6, около 10,3, около 11,5, около 12,2, около 14,1, около 14,5, около 16,1, около 17,6, около 18,3, около 18,7, около 19,3, около 20,0, около 22,0, около 22,3, около 22,9 и около 25,8 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 45.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 78, 118 и 277 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XIV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 78 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XIV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 118 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XIV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 46. В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет термограмму TGA, по

существу такую, как изображено на Фигуре 47.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 7,0, около 14,1, около 16,1, около 20,0, около 22,0 и около 25,8 градусов 2-тета; и Форма XIV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 78 °С, 118°С и 277 °С.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы XIV Соединения 1, включающие выпаривание насыщенного раствора Формы I 1 Соединения в DMF при 25±1 °С.

В некоторых вариантах реализации Форма XIV может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XV*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XV, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRD, выбранный из около 8,9, около 9,2, около 15,6, около 18,5 и около 22,4.

В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRD, выбранных из около 8,9, около 9,2, около 15,6, около 18,5 и около 22,4.

В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRD, выбранных из около 8,9, около 9,2, около 15,6, около 18,5 и около 22,4.

В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 8,9, около 9,2, около 15,6, около 16,6, около 18,5, около 20,3, около 21,4, около 21,8, около 22,4, около 24,5, около 24,9, около 30,0 и около 31,1 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 8,9, около 9,2, около 15,6, около 16,6, около 18,5, около 20,3, около 21,4, около 21,8, около 22,4, около 24,5, около 24,9, около 30,0 и около 31,1 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 8,9, около 9,2, около 15,6, около 16,6, около 18,5, около 20,3, около 21,4, около 21,8, около 22,4, около 24,5, около 24,9, около 30,0 и около 31,1 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 48.

В некоторых вариантах реализации Форма XV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 119 °С и 276 °С. В некоторых

вариантах реализации Форма XV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 119 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 49. В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 50.

В некоторых вариантах реализации Форма XV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,9, около 9,2, около 15,6, около 18,5 и около 22,4; и Форма XV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 119 °С и 276 °С.

В данном документе также представлены способы получения Формы XV Соединения 1, включающие выпаривание насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в DMSO при  $25 \pm 1$  °С.

В некоторых вариантах реализации Форма XV может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XVI*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XVI, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRD, выбранный из около 6,8, около 10,7, около 14,0, около 14,9, около 16,0 и около 19,9.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRD, выбранных из около 6,8, около 10,7, около 14,0, около 14,9, около 16,0 и около 19,9.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRD, выбранных из около 6,8, около 10,7, около 14,0, около 14,9, около 16,0 и около 19,9.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,4, около 10,7, около 14,0, около 14,9, около 16,0, около 17,5, около 18,5, около 19,2, около 19,9, около 22,2, около 23,5, около 24,5, около 25,4, около 25,7, около 26,1 и около 30,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 10,7, около 14,0, около 14,9, около 16,0, около 17,5, около 18,5, около 19,2, около 19,9, около 22,2, около 23,5, около 24,5, около 25,4, около 25,7, около 26,1 и около 30,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 10,7, около 14,0, около 14,9, около 16,0, около 17,5, около 18,5, около 19,2, около 19,9, около 22,2,



около 23,5 , около 24,5, около 25,4, около 25,7, около 26,1 и около 30,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 51.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 52. В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 53.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 10,7, около 14,0, около 14,9, около 16,0 и около 19,9; и Форма XVI показывает термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С.

В данном документе также представлены способы получения Формы XVI Соединения 1, включающие выпаривание насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в THF при  $50 \pm 1$  °С.

В некоторых вариантах реализации Форма XVI может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XVII*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XVII, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XVII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 15,7, около 18,1, около 18,4 и около 32,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 15,7, около 18,1, около 18,4 и около 32,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 15,7, около 18,1, около 18,4 и около 32,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVII имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 54.

В некоторых вариантах реализации Форма XVII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 119 °С и 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XVII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 119 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XVII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XVII имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 55. В некоторых вариантах реализации Форма

XVII имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 56.

В некоторых вариантах реализации Форма XVII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 15,7, около 18,1, около 18,4 и около 32,2 градусов 2-тета; и Форма XVII показывает термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 119 и 276 °C.

В данном документе также представлены способы получения Формы XVII Соединения 1, включающие выпаривание насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в DMSO при  $50 \pm 1$  °C.

В некоторых вариантах реализации Форма XVII может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XVIII*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XVIII, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,4, около 14,6, около 16,2, около 17,5, около 18,8, около 22,3 и около 22,7 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,4, около 14,6, около 16,2, около 17,5, около 18,8, около 22,3 и около 22,7 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRD, выбранных из около 9,4, около 14,6, около 16,2, около 17,5, около 18,8, около 22,3 и около 22,7 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,4, около 10,3, около 11,9, около 12,6, около 13,4, около 14,6, около 16,2, около 17,5, около 18,3, около 18,8, около 20,8, около 22,3, около 22,7 и около 25,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 10,3, около 11,9, около 12,6, около 13,4, около 14,6, около 16,2, около 17,5, около 18,3, около 18,8, около 20,8, около 22,3, около 22,7 и около 25,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 10,3, около 11,9, около 12,6, около 13,4, около 14,6, около 16,2, около 17,5, около 18,3, около 18,8, около 20,8, около 22,3, около 22,7 и около 25,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 57.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °C. В некоторых вариантах

реализации Форма XVIII имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 58. В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 59.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,4, около 14,6, около 16,2, около 17,5, около 18,8, около 22,3 и около 22,7 градусов 2-тета; и Форма XVIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С.

В данном документе также представлены способы получения Формы XVIII Соединения 1, включающие добавление гексана к насыщенному раствору Формы I Соединения 1 в хлороформе.

В некоторых вариантах реализации Форма XVIII может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XIX*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XIX, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRD, выбранный из около 6,7, около 10,0, около 17,4, около 18,0, около 20,2 и около 21,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,7, около 10,0, около 17,4, около 18,0, около 20,2 и около 21,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,7, около 10,0, около 17,4, около 18,0, около 20,2 и около 21,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,7, около 9,4, около 10,0, около 13,6, около 17,4, около 18,0, около 20,2, около 21,4, около 22,1 и около 25,0 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,7, около 9,4, около 10,0, около 13,6, около 17,4, около 18,0, около 20,2, около 21,4, около 22,1 и около 25,0 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,7, около 9,4, около 10,0, около 13,6, около 17,4, около 18,0, около 20,2, около 21,4, около 22,1 и около 25,0 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 60.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 61. В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 62.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,7, около 10,0, около 17,4, около 18,0, около 20,2 и около 21,4 градусов 2-тета; и Форма XIX показывает термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С.

В данном документе также представлены способы получения Формы XIX Соединения 1, включающие добавление метанола к насыщенному раствору Формы I Соединения 1 в дихлорметане.

В некоторых вариантах реализации Форма XIX может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XX*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XX, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRD, выбранный из около 9,2, около 14,7, около 18,6, около 22,5 и около 23,0.

В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет по меньшей мере два характеристических пика XRD, выбранных из около 9,2, около 14,7, около 18,6, около 22,5 и около 23,0.

В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет по меньшей мере три характеристических пика XRD, выбранных из около 9,2, около 14,7, около 18,6, около 22,5 и около 23,0.

В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,2, около 14,7, около 15,6, около 18,6, около 22,3, около 22,5, около 23,0, около 24,7 и около 29,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет по меньшей мере два характерных пика XRPD, выбранных из около 9,2, около 14,7, около 15,6, около 18,6, около 22,3, около 22,5, около 23,0, около 24,7 и около 29,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 9,2, около 14,7, около 15,6, около 18,6, около 22,3, около 22,5, около 23,0, около 24,7 и около 29,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 63.

В некоторых вариантах реализации Форма XX демонстрирует термограмму DSC,

имеющую пики эндотермы при температурах около 108, 202 и 277 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 108 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 202 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 64. В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 65.

В некоторых вариантах реализации Форма XX имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 9,2, около 14,7, около 18,6, около 22,5 и около 23,0; и Форма XX демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 108 °С, 202°С и 277 °С.

В данном документе также представлены способы получения Формы XX Соединения 1, включающие добавление насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в дихлорметане к метил трет-бутиловому эфиру.

В некоторых вариантах реализации Форма XX может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XXI*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XXI, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 10,3, около 14,2, около 20,7, около 22,6, около 24,2 и около 27,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 10,3, около 14,2, около 20,7, около 22,6, около 24,2 и около 27,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 10,3, около 14,2, около 20,7, около 22,6, около 24,2 и около 27,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 3,9, около 6,5, около 10,3, около 13,2, около 14,2, около 17,5, около 19,4, около 20,7, около 22,6, около 24,2 и около 27,1 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,5, около 10,3, около 13,2, около 14,2, около 17,5, около 19,4, около 20,7, около 22,6, около 24,2 и около 27,1 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 3,9, около 6,5, около 10,3, около 13,2, около 14,2, около 17,5, около 19,4, около 20,7, около 22,6, около 24,2 и около 27,1 степени 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 66.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и 277 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XXI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 201 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XXI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 67.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 10,3, около 14,2, около 20,7, около 22,6, около 24,2 и около 27,1 градусов 2-тета; и Форма XXI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и 277 °С.

В данном документе также представлены способы получения Формы XXI Соединения 1, включающие добавление насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в дихлорметане к толуолу.

В некоторых вариантах реализации Форма XXI может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Форма XXII Соединения 1*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XXII, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,4, около 10,1, около 11,4, около 12,1, около 14,3, около 17,5, около 18,5 и около 22,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет по меньшей мере два характерных пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 10,1, около 11,4, около 12,1, около 14,3, около 17,5, около 18,5 и около 22,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 10,1, около 11,4, около 12,1, около 14,3, около 17,5, около 18,5 и около 22,2 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,4, около 10,1, около 11,4, около 12,1, около 13,3, около 14,3, около 15,8, около 17,5, около 18,0, около 18,5, около 19,2, около 19,8, около 22,2, около 25,3 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 10,1, около 11,4, около 12,1, около 13,3, около 14,3, около 15,8, около 17,5, около 18,0, около 18,5, около 19,2, около 19,8, около 22,2, около 25,3 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 10,1, около 11,4, около 12,1, около 13,3, около 14,3, около 15,8, около 17,5, около 18,0, около 18,5, около 19,2, около 19,8, около 22,2, около 25,3 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 68.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 69.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,4, около 10,1, около 11,4, около 12,1, около 14,3, около 17,5, около 18,5 и около 22,2 градусов 2-тета; и Форма XXII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы XXII Соединения 1, включающие добавление насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в дихлорметане к метанолу.

В некоторых вариантах реализации Форма XXII может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XXIII*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XXIII, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 12,0, около 12,7, около 21,0, около 24,9 и около 25,6 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 12,0, около 12,7, около 21,0, около 24,9 и около 25,6 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 12,0, около 12,7, около 21,0, около 24,9 и около 25,6 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 12,0, около 12,7, около 13,2, около

14,3, около 18,9, около 19,6, около 21,0, около 24,9 и около 25,6 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет по меньшей мере два характерных пика XRPD, выбранных из около 12,0, около 12,7, около 13,2, около 14,3, около 18,9, около 19,6, около 21,0, около 24,9 и около 25,6 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 12,0, около 12,7, около 13,2, около 14,3, около 18,9, около 19,6, около 21,0, около 24,9 и около 25,6 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 70.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °C. В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 71. В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 72.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 12,0, около 12,7, около 21,0, около 24,9 и около 25,6 градусов 2-тета; и Форма XXIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °C.

В данном документе также представлены способы получения Формы XXIII Соединения 1, включающие охлаждение 10 мл насыщенного раствора Соединения 1, Формы I в дихлорметане до -20°C и выдерживание температуры при -20°C в течение 3 часов.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIII может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XXIV*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XXIV, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,6, около 15,6, около 18,1, около 20,4, около 22,2, около 22,9, около 24,2 и около 25,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,6, около 15,6, около 18,1, около 20,4, около 22,2, около 22,9, около 24,2 и около 25,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,6, около 15,6, около 18,1, около 20,4, около 22,2, около 22,9, около 24,2 и около 25,5 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,6, около 9,7, около 13,8, около 15,6,



около 17,4, около 18,1, около 19,4, около 20,4, около 22,2, около 22,9, около 24,2, около 25,5, около 26,0, около 27,5 и около 27,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,6, около 9,7, около 13,8, около 15,6, около 17,4, около 18,1, около 19,4, около 20,4, около 22,2, около 22,9, около 24,2, около 25,5, около 26,0, около 27,5 и около 27,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 8,6, около 9,7, около 13,8, около 15,6, около 17,4, около 18,1, около 19,4, около 20,4, около 22,2, около 22,9, около 24,2, около 25,5, около 26,0, около 27,5 и около 27,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 73.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 74. В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет термограмму TGA, по существу такую, как изображено на Фигуре 75.

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 8,6, около 15,6, около 18,1, около 20,4, около 22,2, около 22,9, около 24,2 и около 25,5 градусов 2-тета; и Форма XXIV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °С.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы XXIV Соединения 1, включающие циклизацию насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в DMF при температуре от 5-50°C в течение периода времени (*например*, по меньшей мере три дня или по меньшей мере 72 часа).

В некоторых вариантах реализации Форма XXIV может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XXV*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XXV, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 16,6, около 18,4, около 20,4, около 22,4, около 24,4, около 24,9 и около 29,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 16,6, около 18,4, около 20,4, около 22,4, около 24,4, около 24,9 и около 29,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV имеет по меньшей мере три

характеристических пика XRPD, выбранных из около 16,6, около 18,4, около 20,4, около 22,4, около 24,4, около 24,9 и около 29,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 16,6, около 18,4, около 20,4, около 21,7, около 22,4, около 24,4, около 24,9, около 25,7, около 29,9, около 31,9, около 35,8 и около 38,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 16,6, около 18,4, около 20,4, около 21,7, около 22,4, около 24,4, около 24,9, около 25,7, около 29,9, около 31,9, около 35,8 и около 38,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 16,6, около 18,4, около 20,4, около 21,7, около 22,4, около 24,4, около 24,9, около 25,7, около 29,9, около 31,9, около 35,8 и около 38,9 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 76.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 113 °С и 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XXV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 113 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XXV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. В некоторых вариантах реализации Форма XXIV имеет термограмму DSC, по существу такую, как изображено на Фигуре 77.

В некоторых вариантах реализации Форма XXV имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 16,6, около 18,4, около 20,4, около 22,4, около 24,4, около 24,9 и около 29,9 градусов 2-тета; и Форма XXV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 113 °С и 276 °С.

В настоящем документе также представлены способы получения Формы XXV Соединения 1, включающие циклизацию насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в DMSO при температуре от 5-50°С в течение периода времени (*например*, по меньшей мере три дня или по меньшей мере 72 часа).

В некоторых вариантах реализации Форма XXV может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Соединение 1 Форма XXVI*

В настоящем документе предложена твердая форма Соединения 1, имеющая Форму XXVI, которая описана ниже в Примерах.

В некоторых вариантах реализации Форма XXVI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,9, около 19,9 и около

26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXVI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,9, около 19,9 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXVI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,9, около 19,9 и около 26,1 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXVI имеет по меньшей мере один характеристический пик XRPD, выбранный из около 6,8, около 9,4, около 9,9, около 10,6, около 19,9, около 25,7, около 26,1 и около 27,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXVI имеет по меньшей мере два характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 9,9, около 10,6, около 19,9, около 25,7, около 26,1 и около 27,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXVI имеет по меньшей мере три характеристических пика XRPD, выбранных из около 6,8, около 9,4, около 9,9, около 10,6, около 19,9, около 25,7, около 26,1 и около 27,4 градусов 2-тета.

В некоторых вариантах реализации Форма XXVI имеет диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 78.

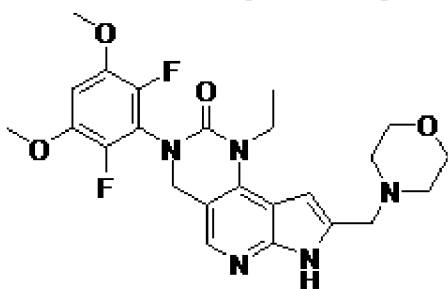
В настоящем документе также представлены способы получения Формы XXVI Соединения 1, включающие сушку Формы V Соединения 1 в вакууме при 50°C в течение периода времени (*например*, 3 дня).

В некоторых вариантах реализации Форма XXVI может быть выделена с чистотой по меньшей мере около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% или около 99%. В некоторых вариантах реализации Форма I может быть выделена с чистотой более около 99%.

#### *Способ получения Соединения 1*

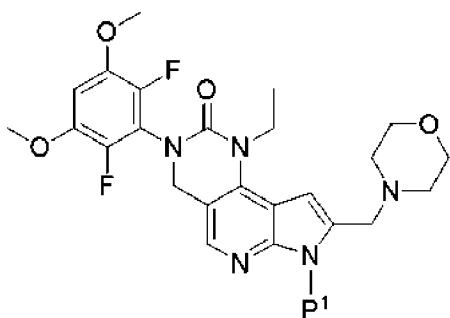
Настоящая заявка дополнительно предоставляет способ получения Соединения 1, в котором процесс может быть подходящим для масштабирования. Процесс получения Соединения 1 описан в патенте США № 9611267, который полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

В настоящем изобретении предложен способ получения Соединения 1 формулы:



Соединение 1

или его соли, включающий а) снятие защиты с Соединения F8, имеющего формулу:



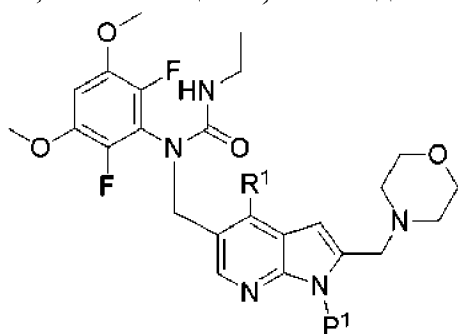
Соединение F8

или его соль, где  $P^1$  представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации  $P^1$  представляет собой арилсульфонил. В некоторых вариантах реализации  $P^1$  представляет собой фенилсульфонил или толуолсульфонил.

В некоторых вариантах реализации снятие защиты на стадии а) включает взаимодействие Соединения F8 с подходящим реагентом для снятия защиты. В некоторых вариантах реализации снятие защиты включает обработку основанием. В некоторых вариантах реализации основание представляет собой гидроксид натрия или гидроксид калия. В некоторых вариантах реализации основание представляет собой водный гидроксид натрия или водный гидроксид калия. В некоторых вариантах водная основа представляет собой 1 М раствор основания. В некоторых вариантах реализации снятие защиты проводят в подходящем растворителе при температуре 70-90 °С (*например*, 80 °С). В некоторых вариантах реализации подходящий растворитель представляет собой 1,4-диоксан. В некоторых вариантах реализации основание присутствует в  $\geq 2$ ,  $\geq 3$  или  $\geq 4$  молярных эквивалентах по отношению к соединению Формулы II.

В некоторых вариантах реализации Соединение 1 и Соединение F8 предпочтительно находятся в несолевых формах.

В некоторых вариантах реализации Соединение F8 или его соль получают способом, включающим б) взаимодействие Соединения F7, имеющего формулу:



Соединение F7

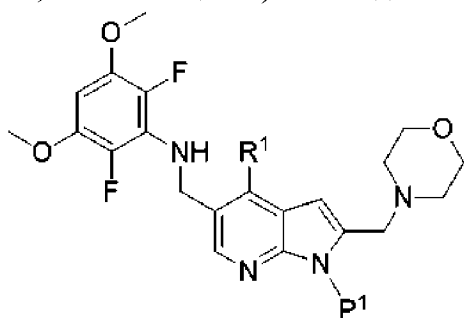
или его соли, где  $R^1$  представляет собой Cl, Br или I, с основанием.

В некоторых вариантах реализации Соединение F7 и Соединение F8 предпочтительно находятся в несолевых формах.

В некоторых вариантах реализации основание на стадии б) представляет собой гексаметилдисилазид лития («LHMDS»), гексаметилдисилазид натрия («NHMDS»), гексаметилдисилазид калия («KHMDS») или диизопропиламид лития («LDA»). В некоторых вариантах реализации реакцию Соединения F7 и основания проводят в THF

при температуре окружающей среды.

В некоторых вариантах реализации Соединение F7 или его соль получают способом, включающим с) взаимодействие Соединения F6, имеющего формулу:



Соединение F6

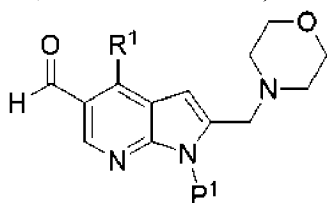
или его соли с этилизоцианатом.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает очистку Соединения F7. В некоторых вариантах осуществления очистка включает смешивание соединения F7 с первым органическим растворителем при повышенной температуре с получением первой смеси; фильтрование первой смеси для получения первого твердого вещества; смешивание первого твердого вещества с водой для получения второй смеси; фильтрование второй смеси для получения второго твердого вещества; и смешивание второго твердого вещества со вторым органическим растворителем. В некоторых вариантах реализации первый органический растворитель представляет собой ацетонитрил, а второй органический растворитель представляет собой гептан.

В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии с) проводят в присутствии кислоты. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой метансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту или HCl.

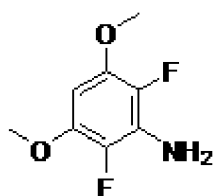
В некоторых вариантах реализации реакцию Соединения F6 с этилизоцианатом проводят в ацетонитриле при температуре окружающей среды.

В некоторых вариантах реализации Соединение F6 или его соль получают способом, включающим d) взаимодействие Соединения F4, имеющего формулу:



Соединение F4

или его соль с Соединением F5, имеющим формулу:



Соединение F5

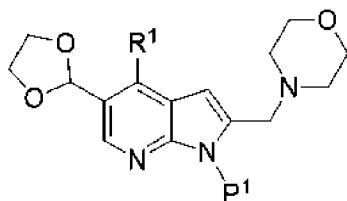
или его соль, в присутствии кислоты Льюиса и восстанавливающего агента, где P<sup>1</sup> представляет собой аминозащитную группу, и R<sup>1</sup> представляет собой Cl, Br или I.

В некоторых вариантах реализации Соединение F4 и Соединение F5 предпочтительно находятся в несолевых формах.

В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса на стадии d) представляет собой хлортриметилсилан. В некоторых вариантах реализации восстанавливающий агент представляет собой комплекс боран-ТГФ ( $\text{BH}_3\text{-THF}$ ).

В некоторых вариантах реализации реакцию Соединения F4 и Соединения F5 проводят в DMF при комнатной температуре.

В некоторых вариантах реализации Соединение F4 или его соль получают способом, включающим e) взаимодействие Соединения F3, имеющего формулу:



Соединение F3

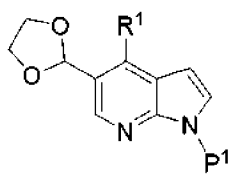
или его соли с кислотой. В некоторых вариантах реализации  $\text{P}^1$  представляет собой аминозащитную группу. В некоторых вариантах реализации  $\text{R}^1$  представляет собой Cl, Br или I.

В некоторых вариантах реализации Соединение F3 и Соединение F4 предпочтительно находятся в несолевых формах.

В некоторых вариантах реализации кислота на стадии e) представляет собой водную кислоту. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой HCl или серную кислоту. В некоторых вариантах реализации кислота представляет собой водную HCl или водную серную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления реакцию Соединения F3 проводят в дихлорметане при комнатной температуре.

В некоторых вариантах реализации Соединение F3 или его соль получают способом, включающим f) взаимодействие Соединения F2, имеющего формулу:



Соединение F2

или его соль с N-формилморфлином в присутствии основания с образованием смеси; и приведение смеси в контакт с морфолином и кислотой в присутствии восстанавливающего агента.

В некоторых вариантах реализации Соединение F2 и Соединение F3 находятся в несолевых формах.

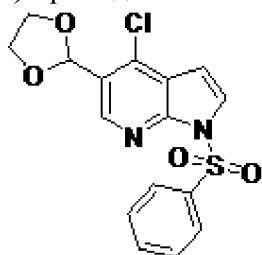
В некоторых вариантах реализации основание на стадии f) представляет собой диизопропиламид лития или гексаметилдисилазид лития. В некоторых вариантах реализации реакцию Соединения F2 с основанием проводят в THF при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления температура составляет  $\leq -50\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\leq -$

60 °C или  $\leq -70$  °C.

В некоторых вариантах реализации восстанавливающий агент на стадии f) представляет собой триацетоксиборгидрид натрия, боргидрид натрия или цианоборгидрид натрия. В некоторых вариантах реализации кислота на стадии f) представляет собой уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии f) проводят при температуре окружающей среды.

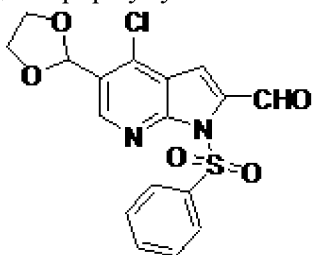
Настоящее изобретение обеспечивает способ получения Соединения 1, включающий:

a) приведение в контакт соединения 2 формулы:



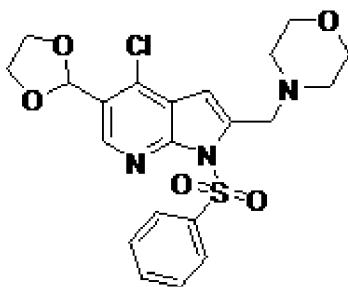
Соединение 2

с N-формилморфлином в присутствии основания с образованием соединения 2a, имеющего формулу:



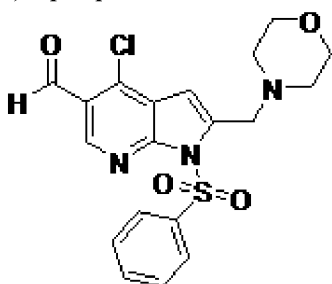
Соединение 2a;

b) взаимодействие соединения 2a с морфолином в присутствии кислоты и восстанавливающего агента с образованием соединения 3, имеющего формулу:



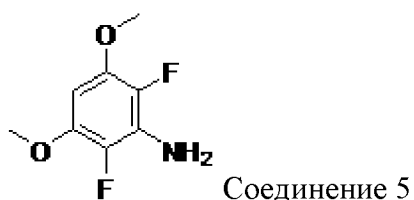
Соединение 3;

c) превращение соединения 3 в соединение 4, имеющее формулу:

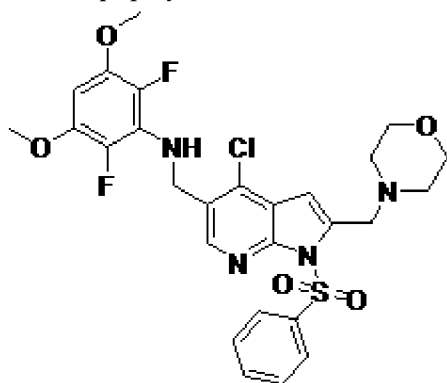


Соединение 4;

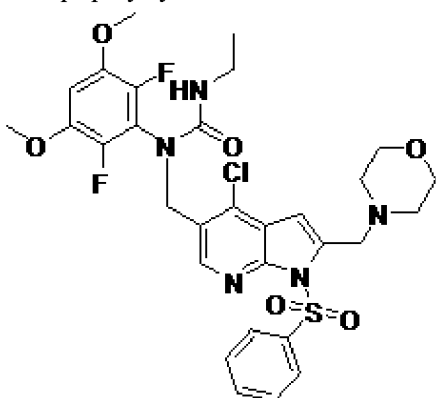
d) взаимодействие соединения 4 с соединением 5, имеющим формулу:



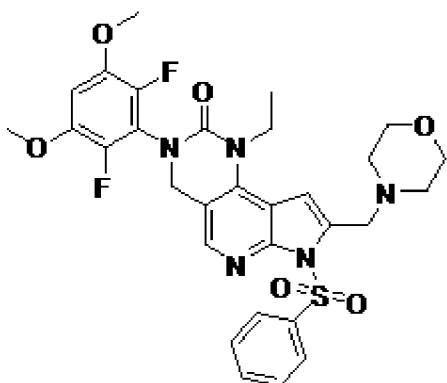
в присутствии кислоты Льюиса и восстанавливающего агента с образованием соединения 6 формулы:



е) взаимодействие соединения 6 с этилизоцианатом с образованием соединения 7, имеющего формулу:



ф) приведение соединения 7 в контакт с основанием с образованием соединения 8 формулы:



г) приведение соединения 8 в контакт с основанием с получением Формы I Соединения 1.

В некоторых вариантах реализации способ дополнительно включает перекристаллизацию Соединения 1 в растворителе с получением Формы I Соединения 1.



В некоторых вариантах реализации растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метил-трет-бутилового эфира.

В некоторых вариантах реализации основание на стадии а) представляет собой диизопропиламид лития.

В некоторых вариантах реализации кислота на стадии б) представляет собой уксусную кислоту. В некоторых вариантах реализации восстанавливающий агент на стадии б) представляет собой триацетоксиборгидрид натрия. В некоторых вариантах реализации кислота на стадии б) представляет собой уксусную кислоту, а восстанавливающий агент на стадии б) представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

В некоторых вариантах осуществления превращение на стадии с) проводят в присутствии водной соляной кислоты.

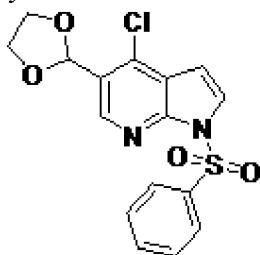
В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса на стадии d) представляет собой хлортриметилсилан. В некоторых вариантах реализации восстанавливающий агент представляет собой  $\text{BH}_3\text{-THF}$ . В некоторых вариантах реализации кислота Льюиса на стадии d) представляет собой хлортриметилсилан, а восстанавливающий агент на стадии d) представляет собой  $\text{BH}_3\text{-THF}$ .

В некоторых вариантах реализации реакция на стадии е) дополнительно включает очистку Соединения 7.

В некоторых вариантах реализации основание на стадии f) представляет собой гексаметилдисилазид лития.

В некоторых вариантах реализации основание на стадии g) представляет собой  $\text{NaOH}$ .

Настоящее изобретение предлагает способ получения Соединения 2, имеющего формулу:



Соединение 2

включающий:

приведение в контакт 1H-пирроло[2,3-b]пиридина с окислителем с образованием 7-оксида 1H-пирроло[2,3-b]пиридина;

взаимодействие 7-оксида 1H-пирроло[2,3-b]пиридина с хлорирующим агентом с образованием 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;

взаимодействие 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина с триизопропилсилилхлоридом в присутствии основания с образованием 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;

взаимодействие 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина с N,N-диметилформамидом в присутствии основания с образованием 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина;

b]пиридин-5-карбальдегида;

взаимодействие 4-хлор-1Н-пирроло[2, 3-b] пиридин-5-карбальдегида с бензолсульфонилхлоридом в присутствии основания с образованием 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбальдегида; и

взаимодействие 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2, 3-b]пиридин-5-карбальдегида с этиленгликолем в присутствии кислоты с образованием соединения 2.

В некоторых вариантах реализации окислитель на стадии а) представляет собой м-хлорпероксибензойную кислоту или пероксид водорода. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в дихлорметане. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводили при температуре между  $-5-15^{\circ}\text{C}$  или между  $0-10^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации хлорирующий агент на стадии b) представляет собой метансульфонилхлорид, тионилхлорид или N-хлорсукцинимид. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят в ДМФ. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления реакцию проводят при  $\geq 70^{\circ}\text{C}$ ,  $\geq 80^{\circ}\text{C}$  или  $\geq 90^{\circ}\text{C}$ .

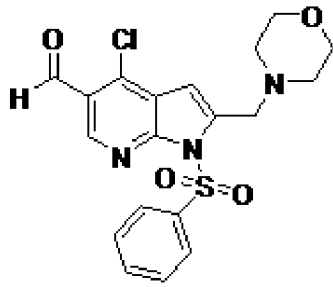
В некоторых вариантах реализации основание на стадии с) представляет собой гидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии с) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии с) проводят в ТГФ. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии с) проводят при температуре окружающей среды. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии с) проводят при  $\leq 30^{\circ}\text{C}$  или  $\leq 25^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации основание на стадии d) представляет собой *n*-бутиллитий, *втор*-бутиллитий или *трет*-бутиллитий. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии d) проводят при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии d) проводят при  $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ,  $\leq 20^{\circ}\text{C}$ ,  $\leq 10^{\circ}\text{C}$  или  $\leq 5^{\circ}\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации основание на стадии e) представляет собой карбонат цезия. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии e) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии e) проводят в диметилформамиде. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии e) проводят при температуре  $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ,  $\leq 20^{\circ}\text{C}$ ,  $\leq 10^{\circ}\text{C}$ , или  $\leq 5^{\circ}\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии e) проводят в подходящем растворителе в диапазоне температур, *то есть* от  $0^{\circ}\text{C}$  до температуры окружающей среды.

В некоторых вариантах реализации кислота на стадии f) представляет собой п-толуолсульфоновую кислоту или HCl. В некоторых вариантах реализации этап f) проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах реализации стадию f) проводят при кипячении с обратным холодильником.

Настоящее изобретение предлагает способ получения Соединения 4, имеющего формулу:



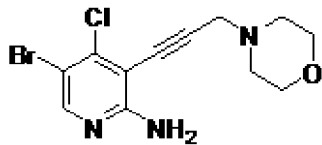
Соединение 4

включающий:

приведение в контакт 2-амино-4-хлорпиридина с бромлирующим агентом с образованием 5-бром-4-хлорпиридин-2-амина;

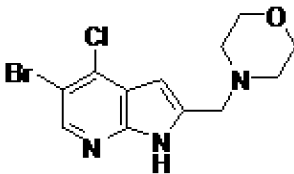
приведение в контакт 5-бром-4-хлорпиридин-2-амина с иодирующим агентом с образованием 5-бром-4-хлор-3-йодпиридин-2-амина;

взаимодействие 5-бром-4-хлор-3-йодпиридин-2-амина с 4-(проп-2-инил)морфолином в присутствии катализатора с образованием Соединения 9, имеющего формулу:



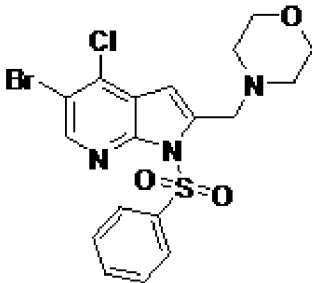
Соединение 9

взаимодействие Соединения 9 с основанием с образованием Соединения 10, имеющего формулу:



Соединение 10

взаимодействие соединения 10 с бензолсульфонилхлоридом в присутствии основания с образованием соединения 11, имеющего формулу:



Соединение 11

приведение соединения 11 в контакт с агентом галогенида алкилмагния с образованием смеси и добавление к смеси N, N-диметилформамида с получением Соединения 4.

В некоторых вариантах реализации бромлирующий агент на стадии а) представляет собой N-бромсукцинимид. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт на

стадии а) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на стадии а) проводят в ацетонитриле. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на этапе а) проводят при пониженной температуре. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на этапе а) проводят при  $\leq 20^\circ\text{C}$  или  $\leq 15^\circ\text{C}$ . В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на стадии а) проводят при температуре  $10\text{-}25^\circ\text{C}$  или  $15\text{-}20^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации иодирующий агент на стадии б) представляет собой иод. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт на стадии б) проводят в присутствии одной или нескольких кислот. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт на стадии б) проводят в присутствии серной кислоты и иодной кислоты. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт на этапе б) проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт на этапе б) проводят при температуре  $75\text{-}85^\circ\text{C}$  или  $77\text{-}83^\circ\text{C}$ .

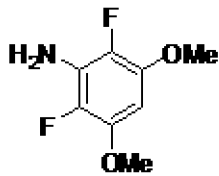
В некоторых вариантах реализации катализатор на стадии с) представляет собой катализатор на основе переходного металла. В некоторых вариантах реализации катализатор на стадии с) содержит комбинацию  $\text{CuI}$  и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ . В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии с) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии с) проводят в толуоле. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии с) проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии с) проводят при  $\geq 40^\circ\text{C}$ ,  $\geq 50^\circ\text{C}$  или  $\geq 60^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации основание на этапе d) представляет собой  $\text{KOtBu}$ . В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии d) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии d) проводят в ТГФ. В определенных вариантах реализации реакцию на стадии d) проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии d) проводят при температуре  $25\text{-}40^\circ\text{C}$  или  $30\text{-}35^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации основание на стадии e) представляет собой  $\text{NaN}$ . В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии e) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии e) проводят в ТГФ. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии e) проводят при температуре между  $-5\text{-}10^\circ\text{C}$  или  $0\text{-}5^\circ\text{C}$ .

В некоторых вариантах реализации галогенид алкилмагния на стадии e) представляет собой хлорид изопропилмагния. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт на стадии f) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт на стадии f) проводят в ТГФ. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на стадии f) проводят при температуре между  $-15\text{-}5^\circ\text{C}$  или  $-10\text{-}0^\circ\text{C}$ .

Настоящее изобретение предлагает способ получения Соединения 5, имеющего формулу:



Соединение 5

включающий:

приведение пентафторбензойной кислоты в контакт с алкиловым спиртом в присутствии тионилхлорида с образованием метилпентафторбензоата;

взаимодействие пентафторбензоата с бензиламином в присутствии основания с образованием метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоата;

приведение метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоата в контакт с метоксидом натрия с образованием смеси и добавление воды к смеси с образованием 4-(бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты;

нагревание 4-(бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты с образованием N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина; и

взаимодействие N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина с формиатом аммония в присутствии палладия на угле с образованием Соединения 5.

В некоторых вариантах реализации алкиловый спирт на стадии а) представляет собой метанол. В некоторых вариантах реализации приведение в контакт на этапе а) выполняется при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на этапе а) проводят при кипячении с обратным холодильником.

В некоторых вариантах реализации основание на стадии б) представляет собой третичный амин. В некоторых вариантах реализации основание на стадии б) представляет собой N, N-диизопропилэтиламин. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии б) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии б) проводят в N-метилпирролидиноне. В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии б) проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии б) проводят при  $\geq 55$  °C,  $\geq 60$  °C,  $\geq 65$  °C или  $\geq 70$  °C.

В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на стадии с) выполняется в подходящем растворителе. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на стадии с) выполняется в метаноле. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на этапе с) выполняется при повышенной температуре. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт на этапе с) выполняется при температуре от 60 до 75 °C или 76-70 °C.

В некоторых вариантах осуществления нагревание на этапе d) осуществляется при температуре 65-95 °C, 70-90 °C или 75-85 °C. В некоторых вариантах осуществления нагрев на этапе d) выполняется в чистом виде. В некоторых вариантах осуществления нагревание на стадии d) выполняется без растворителя.

В некоторых вариантах осуществления реакцию на стадии е) проводят в подходящем растворителе. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии е)

проводят в смеси этанола и уксусной кислоты. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии е) проводят в смеси этанола и уксусной кислоты, 6:1. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии е) проводят при повышенной температуре. В некоторых вариантах реализации реакцию на стадии е) проводят при  $\geq 40$  °С,  $\geq 50$  °С или  $\geq 60$  °С.

За описанными здесь процессами можно следить любым подходящим способом, известным в данной области. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например,  $^1\text{H}$  или  $^{13}\text{C}$ ), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ-видимая область) или масс-спектрометрия; или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография. Соединения, полученные с помощью реакций, можно очищать любым подходящим способом, известным в данной области техники. К примеру, хроматография (среднее давление) на подходящем адсорбенте (к примеру, силикагеле, оксиде алюминия и т.п.), HPLC или препаративная тонкослойная хроматография; дистилляция; сублимация, растирание или перекристаллизация. Чистота соединений, как правило, определяется физическими методами, такими как измерение температуры плавления (в случае твердого вещества), получение спектра NMR или выполнение разделения с помощью HPLC. Если температура плавления снижается, если нежелательные сигналы в спектре NMR уменьшаются или если посторонние пики на кривой HPLC удалены, можно сказать, что соединение очищено. В некоторых вариантах реализации соединения по существу очищены.

Получение соединений может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определено квалифицированным специалистом в данной области техники. Химический состав защитных групп можно найти, к примеру, в Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4<sup>th</sup> Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. Используемый здесь термин «аминозащитная группа» относится к любой защитной группе для защиты аминов. Примеры аминозащитных групп включают, но не ограничиваются, фенилсульфонил, бензилоксикарбонил (Cbz), 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (Troc), 2-(триметилсилил)этоксикарбонил (Teoc), 2-(4-трифторметилфенилсульфонил)этоксикарбонил (Tsc), трет-бутоксикарбонил (BOC), 1-адамантилоксикарбонил (Adoc), 2-адамантилкарбонил (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-илоксикарбонил (Doc), циклогексилоксикарбонил (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтоксикарбонил (TсBOC), винил, 2-хлорэтил, 2-фенилсульфонилэтил, аллил, бензил, 2-нитробензил, 4-нитробензил, дифенил-4-пиридилметил, N',N'-диметилгидразинил, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM) или 2-тетрагидропиранил (THP), три(C<sub>1-4</sub> алкил)силил (к примеру, три(изопропил)силил), 1,1-диэтоксиметил или N-пивалоилоксиметил (POM).

Реакции описанных в данном документе способов можно проводить при подходящих температурах, которые может легко определить квалифицированный специалист в данной области техники. Температура реакции будет зависеть, к примеру, от точек плавления и кипения реагентов и растворителя, если он присутствует; термодинамики реакции (к примеру, может потребоваться проведение сильно экзотермических реакций при пониженных температурах); и кинетики реакции (к примеру, для создания барьера с высокой энергией активации могут потребоваться повышенные температуры).

В некоторых вариантах реализации изобретения концентрирование раствора, как описано в данном документе, относится к раствору, объем которого уменьшается путем испарения растворителя, нагревания раствора, воздействия на раствор пониженного давления или любой их комбинации.

В данном контексте фраза «катализатор на основе переходного металла» относится к металлическому катализатору, в котором металл представляет собой элемент VIII группы в периодической таблице (к примеру, палладиевый или никелевый катализатор), подходящий для катализа реакции сочетания углерод-углерод. Примеры катализаторов на основе переходных металлов включают, но не ограничиваются,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , дихлор(бис{ди-*трет*-бутил[4-(диметиламино)фенил]-фосфоранил})палладий (Pd-132),  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ , и  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ , где (dppf) относится к 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцену, и (dppp) относится к 1,3-бис(дифенилфосфино)пропану.

Примеры палладиевых катализаторов включают, но не ограничиваются, к  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , дихлор(бис{ди-*трет*-бутил[4-(диметиламино)фенил]-фосфоранил})палладию (Pd-132), палладий на углероде,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  трис(добензилиденацетон)дипалладию(0)  $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$ , 4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-N, N-диметиланилин-дихлорпалладию (2:1),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (e.g.,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ ), и тетраakis(три(o-толил)фосфин)палладию(0).

В некоторых вариантах реализации изобретения антирастворитель, как описано в данном документе, относится к растворителю, в котором Соединение 1 менее растворимо по сравнению с другим растворителем или смесью растворителей в растворе. К примеру, антирастворитель может включать, но не ограничиваться, бензол, циклогексан, пентан, гексан, гептан (к примеру, n-гептан), толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, m-, o- или p-ксилол, октан, индан, нонан или нафталин.

Реакции описанных здесь способов можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать квалифицированный специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут быть в значительной степени не реагирующими с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, к примеру, температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть проведена в одном растворителе или в смеси более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции могут

быть выбраны подходящие растворители для конкретной стадии реакции. В некоторых вариантах реализации изобретения реакции можно проводить в отсутствие растворителя, к примеру, когда по меньшей мере один из реагентов представляет собой жидкость или газ.

Подходящие растворители могут включать галогенированные растворители, такие как четыреххлористый углерод, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан (метиленхлорид), тетрахлорэтилен, трихлорэтилен, 1,1,1-трихлорэтан, 1,1,2-трихлорэтан, 1,1-дихлорэтан, 2-хлорпропан,  $\alpha,\alpha,\alpha$ -трифтортолуол, 1,2-дихлорэтан, 1,2-дибромэтан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, их смеси и тому подобное.

Подходящие эфирные растворители включают: диметоксиметан, тетрагидрофуран, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, фуран, тетрагидрофуран (ТНФ), диэтиловый эфир, диметиловый эфир этиленгликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диметиловый эфир диэтиленгликоля (диглим), диэтиловый эфир диэтиленгликоля, диметиловый эфир триэтиленгликоля, анизол, *трет*-бутилметиловый эфир, их смеси и т.п.

Подходящие протонные растворители могут включать, в качестве примера и без ограничения, воду, метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксиэтанол, 1-бутанол, 2-бутанол, *изобутиловый* спирт, *трет*-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-пентанол, неопентиловый спирт, *трет*-пентиловый спирт, монометиловый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин.

Подходящие апротонные растворители могут включать, в качестве примера и без ограничения, N, N-диметилформамид (DMF), N, N-диметилацетамид (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон (DMPU), 1,3-диметил-2-имидазолидинон (DMI), N-метилпирролидинон (NMP), формамид, N-метилацетамид, N-метилформамид, ацетонитрил, диметилсульфоксид, пропионитрил, этилформиат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, этилметилкетон, этилацетат, сульфолан, N, N-диметилпропионамид, тетраметилмочевина, нитрометан, нитробензол или гексаметилфосфорамида.

Подходящие углеводородные растворители включают бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуол, циклогептан, метилциклогексан, гептан, этилбензол, м-, о- или п-ксилол, октан, индан, нонан или нафталин.

Реакции описанных здесь процессов можно проводить на воздухе или в инертной атмосфере. Обычно реакции, содержащие реагенты или продукты, которые по существу реагируют с воздухом, могут быть проведены с использованием чувствительных к воздуху методов синтеза, которые хорошо известны специалисту в данной области.

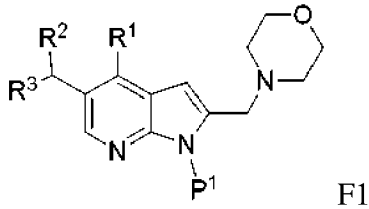
Выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура», как они используются здесь, понятны в данной области техники и обычно относятся к



температуре, *например*, температуре реакции, которая около равна температуре комнаты, в которой проводится реакция, *например*, температуры от около 20 °С до около 30 °С. Термин «повышенная температура», используемый здесь, понимается в данной области техники и обычно относится к температуре, *например*, температуре реакции, которая выше комнатной температуры, *например*, выше 30 °С.

#### Соединения

В настоящем документе предложено соединение формулы F1:



где:

P<sup>1</sup> представляет собой аминозащитную группу;

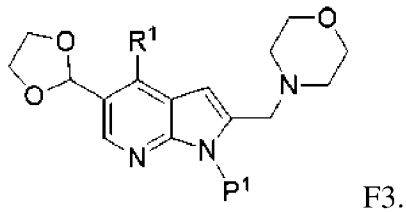
R<sup>1</sup> представляет собой Cl, Br или I;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> каждый независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкокси; или

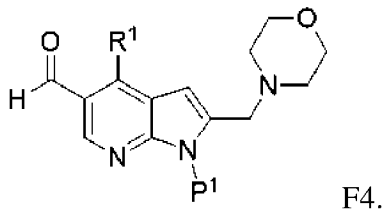
R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 1,3-диоксолан-2-ил или 1,3-диоксан-2-ил; или

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> вместе образуют оксо.

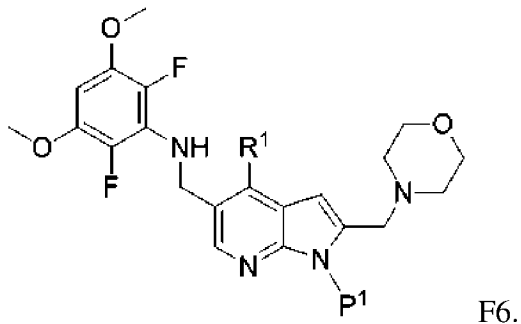
В некоторых вариантах реализации соединение Формулы F1 имеет Формулу F3:



В некоторых вариантах реализации соединение Формулы F1 имеет Формулу F4:



В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предусмотрено соединение, имеющее Формулу F6:

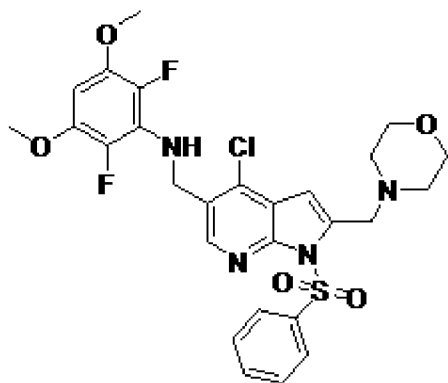


где:

$R^1$  представляет собой аминозащитную группу;

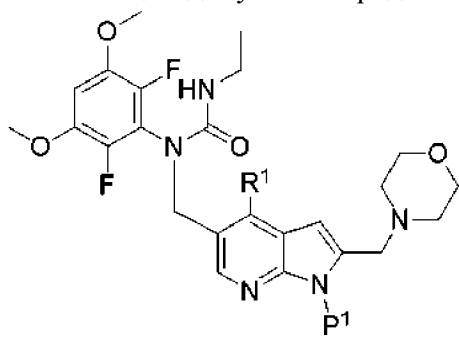
$R^1$  представляет собой Cl, Br или I.

В некоторых вариантах реализации соединения, имеющее Формулу F6, представляет собой Соединение 6:



Соединение 6.

В настоящем документе предложено соединение Формулы F7:



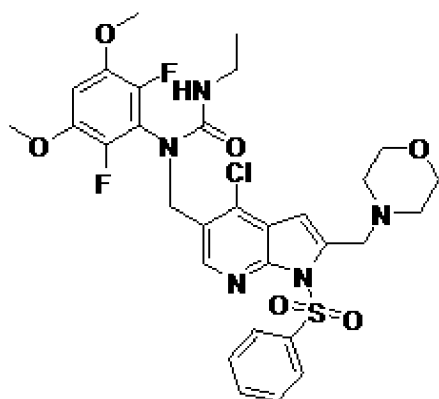
F7

где:

$R^1$  представляет собой аминозащитную группу;

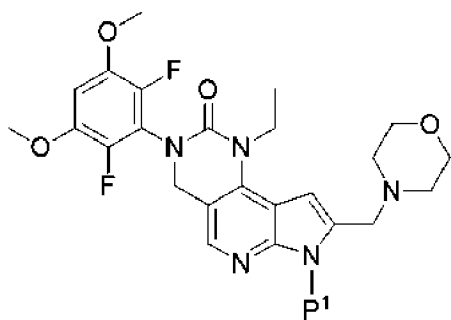
$R^1$  представляет собой Cl, Br или I.

В некоторых вариантах реализации соединения, имеющее F7, представляет собой Соединение 7:



Соединение 7.

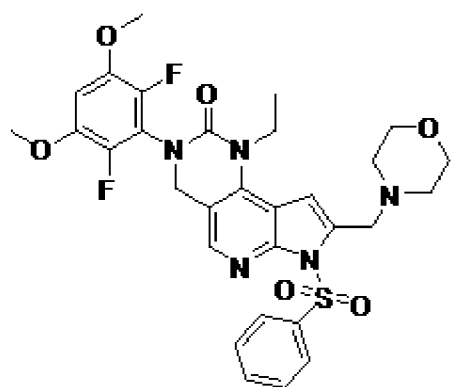
В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предусмотрено соединение Формулы F8:



F8

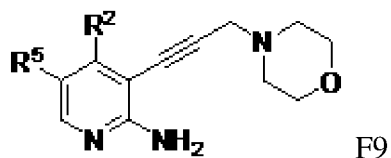
где P<sup>1</sup> представляет собой аминозащитную группу;

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы F8 представляет собой Соединение 8:



Соединение 8.

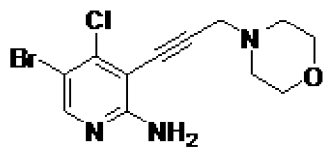
В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предусмотрено соединение Формулы F9:



F9

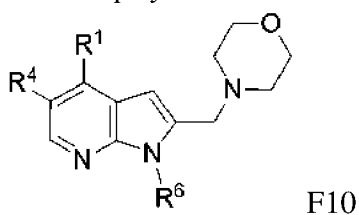
где R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо представляет собой Br, Cl или I.

В некоторых вариантах реализации соединение Формулы F9 представляет собой соединение 9:



Соединение 9.

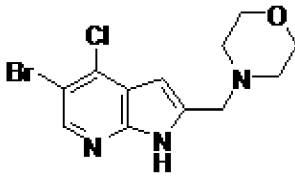
В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предусмотрено соединение Формулы F10:



F10

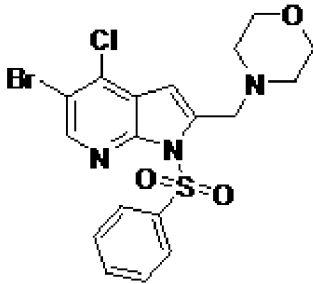
где R<sup>1</sup> и R<sup>4</sup> каждый независимо представляет собой Br, Cl или I; и R<sup>6</sup> представляет собой H или бензолсульфонил.

В некоторых вариантах реализации соединения, имеющее Формулу F10, представляет собой Соединение 10:



Соединение 10

В некоторых вариантах реализации соединения, имеющее Формулу F10, представляет собой Соединение 11:



Соединение 11.

#### *Способы применения*

Соединение 1 или его твердые формы, описанные в данном документе, могут ингибировать активность фермента FGFR. Например, Соединение 1 можно использовать для ингибирования активности фермента FGFR в клетке или у индивидуума или пациента, нуждающегося в ингибировании фермента, путем введения ингибирующего количества Соединения 1 в клетку, индивидууму или пациенту.

В качестве ингибиторов FGFR Соединение 1 полезно при лечении различных заболеваний, связанных с аномальной экспрессией или активностью фермента FGFR или лигандов FGFR. Соединения, которые ингибируют FGFR, будут полезны для обеспечения средств предотвращения роста или индукции апоптоза в опухолях, в частности, путем ингибирования ангиогенеза. Следовательно, ожидается, что Соединение 1 окажется полезным для лечения или профилактики пролиферативных нарушений, таких как рак. В частности, опухоли с активирующими мутантами рецепторных тирозинкиназ или повышающей регуляцией рецепторных тирозинкиназ могут быть особенно чувствительны к ингибиторам.

В некоторых вариантах реализации описание обеспечивает способ лечения опосредованного FGFR расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту Соединения 1 или его фармацевтически приемлемой композиции.

Например, Соединение 1 или его твердые формы применимы при лечении рака. Примеры рака включают рак мочевого пузыря, рак груди (например, гормон R-положительный, тройной отрицательный), рак шейки матки, колоректальный рак, рак тонкой кишки, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак заднего прохода, рак эндометрия, рак желудка (например, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта), рак головы и шеи (например, раки гортани, гипофаринкса, носоглотки, ротоглотки, губ и

рта, плоскоклеточный рак головы и шеи), рак почек (например, почечно-клеточная карцинома, уротелиальная карцинома, саркома, опухоль Вильмса), рак печени (например, гепатоцеллюлярная карцинома, холангиоцеллюлярная карцинома, ангиосаркома печени, гепатобластома), рак легких (например, аденокарцинома, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточные карциномы легких, парноклеточная и непарноклеточная карцинома, бронхиальная карцинома, бронхиальная аденома, плевроролечная бластома), рак яичников, рак простаты, рак яичек, рак матки, рак вульвы, рак пищевода, рак желчного пузыря, рак поджелудочной железы (например, экзокринная карцинома поджелудочной железы), рак желудка, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, нейроэндокринный рак (например, феохромоцитомы, рак клеток Меркеля, нейроэндокринная карцинома), рак кожи (например, плоскоклеточный рак, саркома Капоши, рак кожи клеток Меркеля) и рак мозга (например, астроцитомы, медуллобластома, эпендимома, нейроэктодермальные опухоли, опухоли эпифиза).

Другие примеры рака включают злокачественные гемопоэтические заболевания, такие как лейкоз или лимфома, множественная миелома, хроническая лимфоцитарная лимфома, Т-клеточный лейкоз взрослых, В-клеточная лимфома, кожная Т-клеточная лимфома, острый миелогенный лейкоз, Ходжкинская или неходжкинская миелопластическая лимфома, миелопролиферативные новообразования (например, миелопролиферативный синдром 8p11, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и первичный миелофиброз), миелодиспластический синдром, хронический эозинофильный лейкоз, макроглобулинемия Вальденстрема, волосисто-клеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома, острая лимфобластная лимфома, лимфомы, связанные со СПИДом, и лимфома Беркитта.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставляется способ лечения миелоидных/лимфоидных новообразований у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах реализации миелоидные/лимфоидные новообразования представляют собой миелопролиферативный синдром 8p11. Используемый здесь термин «миелопролиферативный синдром 8p11» (EMS) предназначен для обозначения миелоидных/лимфоидных новообразований, ассоциированных с эозинофилией и аномалиями FGFR1 или миелоидными/лимфоидными новообразованиями (MLN) с перестройкой FGFR1. Миелопролиферативный синдром 8p11 рассматривается в Jackson, Courtney C., et.al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476. Определяющей особенностью EMS является наличие транслокации с участием гена FGFR1, расположенного в локусе хромосомы 8p11, и в EMS было идентифицировано по крайней мере 10 дополнительных транслокаций и 1 вставка, каждая из которых нарушает FGFR1 и создает новые гены слияния с различными партнерами. См. Jackson, Courtney C., et.al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476.

В некоторых вариантах реализации миелоидное/лимфоидное новообразование характеризуется генетическим изменением FGF/FGFR. В некоторых вариантах реализации миелоидное/лимфоидное новообразование проявляет слияние FGFR1.

Слияние FGFR1 может быть транслокацией, интерстициальной делецией или хромосомной инверсией. В некоторых вариантах реализации слияние FGFR1 представляет собой транслокацию FGFR1. В некоторых вариантах реализации миелоидное/лимфоидное новообразование демонстрирует транслокацию 8p11. В некоторых вариантах реализации транслокация 8p11 связана с активацией FGFR1. В некоторых вариантах реализации миелоидное/лимфоидное новообразование проявляет изменения FGF/FGFR, отличные от транслокаций FGFR1. В некоторых вариантах реализации у пациента не удалось по меньшей мере одно предыдущее лечение миелоидных/лимфоидных новообразований (например, миелопролиферативного синдрома 8p11). В некоторых вариантах реализации предыдущее лечение представляет собой хирургическое вмешательство или лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации у пациента в анамнезе есть гепатит. В некоторых вариантах реализации изобретения гепатит представляет собой хронический гепатит В или гепатит С. В некоторых вариантах реализации изобретения у пациента нет гепатита в анамнезе.

В определенных вариантах реализации в настоящем документе предусмотрен способ лечения рака, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества Соединения 1 или его твердой формы. В некоторых вариантах реализации рак выбран из рака мочевого пузыря, рака груди, рака шейки матки, рака тонкой кишки, колоректального рака, рака эндометрия, рака желудка, рака головы и шеи, рака почки, рака печени, рака легких, рака яичников, рака простаты, рака яичек, рака матки, рака вульвы, рака пищевода, рака желчного пузыря, рака поджелудочной железы, рака щитовидной железы, рака кожи, рака мозга, лейкоза, множественной миеломы, хронической лимфоцитарной лимфомы, Т-клеточного лейкоза взрослых, В-клеточной лимфомы, острого миелогенного лейкоза, лимфомы Ходжкина или неходжкинской лимфомы, макроглобулинемии Вальденстрема, миелопролиферативного новообразования, хронической миелогенной лимфомы, острой лимфобластной лимфомы, Т лимфобластной лимфомы, волосисто-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, глиобластомы, меланомы, рабдомиосаркомы, лимфосаркомы и остеосаркомы.

В некоторых вариантах реализации рак представляет собой рак мочевого пузыря (например, уротелиальную карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному).

В некоторых вариантах реализации рак печени представляет собой холангиоцеллюлярную карциному (например, внутripеченочную, хиллярную или перихиллярную, дистальную внепеченочную). В контексте настоящего описания холангиоцеллюлярная карцинома аналогична холангиокарциноме или раку желчных протоков. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома представляет собой распространенную или метастатическую холангиокарциному. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома неоперабельна. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома является внутripеченочной. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома является внепеченочной. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома проявляет слияния тирозинкиназы FGFR2, которые определяют

определенный молекулярный подтип, как описано у Arai, Yasuhito, et. al. *Hepatology*, 2014, 59, 1427-1434. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома характеризуется опухолью, генетически измененными FGF/FGFR. В некоторых вариантах реализации опухоли демонстрируют слияния FGFR2. Слияние FGFR2 может быть транслокацией, интерстициальной делецией или хромосомной инверсией. В некоторых вариантах реализации слияние FGFR2 представляет собой транслокацию FGFR2. Транслокации FGFR2 могут быть выбраны из группы, включающей, но не ограничиваясь ими, FGFR2-BICC1, FGFR2-ANCYL1, FGFR2-MACF1, FGFR2 перестройку интрона 17. В некоторых вариантах реализации опухоль демонстрирует изменения FGF/FGFR, отличные от транслокаций FGFR2. В некоторых вариантах реализации холангиокарцинома не демонстрирует опухоли, генетически измененные FGF/FGFR.

Другие виды рака, которые можно лечить Соединением 1 или его твердыми формами, включают опухоли глаза, глиобластома, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, лейомиосаркому, уротелиальную карциному (например, мочеочника, уретры, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала) и остеосаркому.

Соединение 1 или его твердые формы также могут быть полезны для ингибирования метастаз опухоли.

В некоторых вариантах реализации соединения 1 или его твердые формы, как описано в данном документе, можно использовать для лечения болезни Альцгеймера, ВИЧ или туберкулеза.

Помимо онкогенных новообразований, соединения настоящего изобретения могут быть полезны при лечении заболеваний скелета и хондроцитов, включая, помимо прочего, ахондроплазию, гипохондроплазию, карликовость, танатофорную дисплазию (TD) (клинические формы TD I и TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейсса, синдром спирального кутиса Бира-Стивенсона, синдром Пфайффера и синдромы краниосиностаза.

Соединения, представленные в настоящем документе, могут быть дополнительно полезны при лечении фиброзных заболеваний, таких как симптомы или расстройства, характеризующиеся фиброзом. Примеры фиброзных заболеваний включают цирроз печени, гломерулонефрит, легочный фиброз, системный фиброз, ревматоидный артрит и заживление ран.

В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения гипофосфатемического расстройства, такого как, например, X-связанный гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит и аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит или индуцированная опухолью остеромаляция.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставляется способ увеличения выживаемости или выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающий введение пациенту соединения, представленного в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации у пациента рак. В некоторых вариантах

реализации у пациента имеется описанное здесь заболевание или расстройство. В некоторых вариантах реализации у пациента холангиокарцинома. В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предоставляется способ увеличения выживаемости или выживаемости без прогрессирования у пациента, у которого есть холангиокарцинома, при этом холангиокарцинома характеризуется слиянием FGFR2, включающий введение пациенту соединения, представленного в настоящем документе. В данном контексте выживаемость без прогрессирования относится к продолжительности времени во время и после лечения солидной опухоли, в течение которого пациент живет с этим заболеванием, но не ухудшается. Выживаемость без прогрессирования может относиться к продолжительности времени от первого введения соединения до наступления смерти или прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания можно определить с помощью RECIST v. 1.1 (Критерии оценки ответа при солидных опухолях), оцениваемых независимым централизованным комитетом радиологической экспертизы. В некоторых вариантах реализации введение соединения приводит к выживаемости без прогрессирования заболевания, которая превышает около 1 месяца, около 2 месяца, около 3 месяца, около 4 месяца, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 9 месяцев, около 12 месяцев, около 16 месяцев или около 24 месяца. В некоторых вариантах реализации введение соединения приводит к выживаемости без прогрессирования заболевания, которая составляет по меньшей мере около 1 месяца, около 2 месяца, около 3 месяца, около 4 месяца, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 9 месяцев или около 12 месяцев; и менее чем около 24 месяца, около 16 месяцев, около 12 месяцев, около 9 месяцев, около 8 месяцев, около 6 месяцев, около 5 месяцев, около 4 месяца, около 3 месяца или около 2 месяца. В некоторых вариантах реализации введение соединения приводит к увеличению выживаемости без прогрессирования заболевания, которая составляет по меньшей мере около 1 месяца, около 2 месяца, около 3 месяца, около 4 месяца, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 8 месяцев, около 9 месяцев или около 12 месяцев; и менее чем около 24 месяца, около 16 месяцев, около 12 месяцев, около 9 месяцев, около 8 месяцев, около 6 месяцев, около 5 месяцев, около 4 месяца, около 3 месяца или около 2 месяца.

Используемый здесь термин «клетка» предназначен для обозначения клетки, которая находится *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых вариантах реализации клетка *ex vivo* может быть частью образца ткани, вырезанного из организма, такого как млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vitro* может быть клеткой в культуре клеток. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* представляет собой клетку, живущую в организме, таком как млекопитающее.

Используемый здесь термин «приведение в контакт» относится к объединению указанных фрагментов в системе *in vitro* или системе *in vivo*. Например, «приведение в контакт» фермента FGFR с описанным здесь соединением (например, Соединением 1) включает введение соединения, описанного в данном документе, индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему FGFR, а также, например, введение соединения,



описанного в данном документе (например, Соединение 1), в образец, содержащий клеточный или очищенный препарат, содержащий фермент FGFR.

Используемый здесь термин «индивидуум» или «пациент», используемый взаимозаменяемо, относится к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно людей.

В контексте настоящего описания фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, такому как количество любой из его твердых форм или солей, раскрытых в настоящем документе, которое вызывает биологический или лекарственный ответ в ткани, системе, животном, пациенте или человеке, которого разыскивает исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист. Подходящее «эффективное» количество в любом индивидуальном случае может быть определено с использованием методов, известных специалисту в данной области.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется здесь для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в рамках здравого медицинского заключения подходят для использования в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

В данном контексте фраза «фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель» относится к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Наполнители или носители, как правило, безопасны, нетоксичны и не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения и включают наполнители или носители, которые приемлемы для ветеринарного использования, а также для использования в фармацевтике. В одном варианте каждый компонент является «фармацевтически приемлемым», как определено здесь. См. например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Используемый здесь термин «лечение» или «врачевание» относится к подавлению заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или расстройства у пациента, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*то есть* прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики) или облегчение заболевания; например, облегчение заболевания, состояния или расстройства у пациента, который испытывает или

демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (*то есть* изменение патологии и/или симптоматологии), такое как уменьшение тяжести заболевания.

Понятно, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть предоставлены в комбинации в одном варианте (в то время как варианты осуществления предназначены для объединения, как если бы они были записаны во множественно зависимой форме). Наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей субкомбинации.

#### *Комбинированная Терапия*

Один или несколько дополнительных фармацевтических агентов или методов лечения, таких как, например, противовирусные агенты, химиотерапевтические или другие противораковые агенты, усилители иммунной системы, иммунодепрессанты, радиация, противоопухолевые и противовирусные вакцины, цитокиновая терапия (*например*, IL2, GM-CSF и *т.д.*), и/или ингибиторы тирозинкиназы можно использовать в комбинации с Соединением 1 для лечения связанных с FGFR заболеваний, нарушений или состояний или заболеваний или состояний, как описано в данном документе. Агенты можно комбинировать с настоящими соединениями в одной лекарственной форме, или агенты можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных дозированных форм.

Соединение 1 или его твердые формы, как описано в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими ингибиторами киназы для лечения заболеваний, таких как рак, на которые воздействуют множественные пути передачи сигналов. Например, комбинация может включать один или несколько ингибиторов следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, фосфоорилаза киназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. Кроме того, твердые формы ингибитора FGFR, описанные здесь, можно комбинировать с ингибиторами киназ, связанных с сигнальным путем PI3K/Akt/mTOR, такими как PI3K, Akt (включая Akt1, Akt2 и Akt3) и киназы mTOR.

В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его твердые формы, как описано в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими ингибиторами рецепторов фермента или белка, такими как HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 и DCLK1 для лечения заболеваний и расстройств. Примеры заболеваний и нарушений включают рак, инфекцию, воспаление и нейродегенеративные

нарушения.

В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его твердые формы, как описано в данном документе, можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромодоменов, гистоновые лизинметилтрансферазы, гистоновые аргининметилтрансферазы, гистоновые деметилазы, гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилазы и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, *например*, воринонат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний Соединение 1 или его твердые формы, как описано в данном документе, можно использовать в комбинации с целевыми видами терапии, включая ингибиторы киназы JAK (Руксолитиниб, дополнительный JAK1/2 и JAK1-селективный, *барицитиниб или INCB39110*), ингибиторы киназы Pim (например, INCB53914), ингибиторы киназы PI3, включая селективные PI3K-дельта и ингибиторы PI3K широкого спектра действия (например, INCB50465 и INCB54707), ингибиторы PI3K-гамма, такие как селективные ингибиторы PI3K-гамма, ингибиторы MEK, ингибиторы CSF1R, ингибиторы тирозинкиназ рецептора TAM (Туго-3, Ax1 и Mer; например, INCB81776), ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы рецепторов интерлейкина, ингибиторы циклин-зависимых киназ, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (Бортезомиб, Карфилзомиб), ингибиторы HDAC (панобинонат, воринонат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, бромо и ингибиторы экстрактерминальных членов семейства (например, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 или INCB57643), ингибиторы LSD1 (например, INCB59872 или INCB60003), ингибиторы аргиназы (например, INCB1158), ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы (например, эпакадостат, NLG919 или BMS-986205) и ингибиторы PARP (например, олапариб или рукапариб).

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний Соединение 1 или его твердые формы, как описано в данном документе, можно использовать в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими антипролиферативными агентами. Соединение 1 или его твердые формы также можно использовать в комбинации с медицинской терапией, такой как хирургия или лучевая терапия, *например*, гамма-излучение, нейтронно-лучевая терапия, электронно-лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любой из: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамиин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азациитидин, барицитиниб, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомиб, бортезомиб, бусульфид для внутривенного введения, бусульфид перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел,

доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб, озогамин, гозерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, мезилат иматиниба, интерферон альфа 2а, иринотекан, дитозилат лапатиниба, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нирапариб, нофетумомаб, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумумаб, пегаспаргаз, пегфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, акрихин, расбуриказа, ритуксимаб, рукапариб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, малеат сунитиниба, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловая горчица, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат, велипариб, талазопариб и золедронат.

В некоторых вариантах реализации Соединение 1 или его твердые формы, как описано в данном документе, можно использовать в комбинации с ингибиторами иммунных контрольных точек. Типичные ингибиторы иммунных контрольных точек включают ингибиторы против молекул иммунных контрольных точек, таких как CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргиназа, CD137 (также известный как 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (например, INCAGN2385), TIM3 (например, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах реализации молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу стимулирующей контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (например, INCAGN1949), GITR (например, INCAGN1876) и CD137. В некоторых вариантах реализации молекула иммунной контрольной точки представляет собой молекулу ингибиторной контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 и VISTA. В некоторых вариантах реализации соединения, представленные в настоящем документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими агентами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов бета TGFR.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой антитело против PD1, антитело против PD-L1 или антитело против CTLA-4.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой низкомолекулярный ингибитор PD-L1. В некоторых вариантах реализации низкомолекулярный ингибитор PD-L1 имеет IC<sub>50</sub> менее 1 мкМ, менее 100 нМ, менее 10 нМ или менее 1 нМ в анализе PD-L1, описанном в патентных публикациях США № US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875,

US 20170342060, US 20170362253 и US 20180016260, каждый из которых полностью включен посредством ссылки для всех целей.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело против PD-1. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012, ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), пидилизумаб, SHR-1210, PDR001, **ипилумимаб** или AMP-224. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело против PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации антитело против PD1 представляет собой ниволумаб. В некоторых вариантах реализации антитело против PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело против PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах реализации антитело против PD1 представляет собой SHR-1210. Другие противораковое средство(а) включает терапевтические антитела, такие как 4-1BB (например, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например, моноклональное антитело против PD-L1. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известное как RG7446) или MSB0010718C. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело против PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736. В некоторых вариантах реализации ингибитор PD-L1 представляет собой INCB086550.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело против CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антитело против CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, например, антитело против LAG3. В некоторых вариантах реализации антитело против LAG3 представляет собой BMS-986016 или LAG525.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор GITR, например, антитело против GITR. В некоторых вариантах реализации антитело против GITR представляет собой TRX518 или МК-4166.

В некоторых вариантах реализации ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор OX40, например, антитело против OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах реализации антитело против OX40 представляет собой MEDI0562. В некоторых вариантах реализации слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах реализации соли Соединения 1, как описано в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими агентами для

лечения таких заболеваний, как рак. В некоторых вариантах реализации агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующее средство. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (CY), мелфалан (MEL) и бендамустин. В некоторых вариантах реализации ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах реализации кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Подходящие противовирусные агенты, предназначенные для использования в комбинации с Соединением 1, могут включать нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (NRTI), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (NNRTI), ингибиторы протеаз и другие противовирусные препараты.

Примеры подходящих NRTIs включают зидовудин (AZT); диданозин (ddl); зальцитабин (ddC); ставудин (d4T); ламивудин (3TC); абакавир (1592U89); адефовир дипивоксил [бис(РОМ)-РМЕА]; лобукавир (BMS-180194); BСН-10652; эмитрицитабин [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (также называемый бета-L-D4С и называемый бета-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-диаминопуриндиоксолан); и лоденозин (FddA). Типичные подходящие NNRTI включают невирапин (BI-RG-587); делавирадин (ВНАР, U-90152); эфавиренц (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; МКС-442 (1-(этоксиметил)-5-(1-метилэтил)-6-(фенилметил)-(2,4(1Н,3Н) -пиримидиндион)); и (+)-каланолид А (NSC-675451) и В. Типичные подходящие ингибиторы протеаз включают саквинавир (Ro 31-8959); ритонавир (ABT-538); индинавир (МК-639); нелфинавир (AG-1343); ампренавир (141W94); лазинавир (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; АВТ-378; и AG-1 549. Другие противовирусные агенты включают гидроксимочевину, рибавирин, IL-2, IL-12, пентафузид и Yissum Project № 11607.

Подходящие агенты для использования в комбинации с Соединением 1 для лечения рака включают химиотерапевтические агенты, целевые методы лечения рака, иммунотерапию или лучевую терапию. Соединение 1 может быть эффективным в комбинации с антигормональными средствами для лечения рака груди и других опухолей. Подходящими примерами являются антиэстрогенные агенты, включая, но не ограничиваясь ими, тамоксифен и торемифен, ингибиторы ароматазы, включая, но не ограничиваясь ими, летрозол, анастрозол и экземестан, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, мегэстрол ацетат) и антагонисты рецепторов эстрогена (например, фулвестрант). Подходящие антигормональные агенты, используемые для лечения рака простаты и других видов рака, также можно комбинировать с Соединением 1. К ним относятся антиандрогены, включая, но не ограничиваясь ими, флутамид, бикалутамид и нилутамид, аналоги лютеинизирующего гормоно-высвобождающего гормона (LHRH), включая лейпролид, гозерелин, трипторелин и гистрелин, антагонисты LHRH (например, дегареликс), блокаторы рецепторов андрогенов (например, энзалутамид) и агенты, подавляющие выработку

андрогенов (например, абиратерон).

Соединение 1 можно комбинировать с другими агентами против киназ мембранных рецепторов или последовательно с ними, особенно для пациентов, у которых развилась первичная или приобретенная устойчивость к целевой терапии. Эти терапевтические агенты включают ингибиторы или антитела против EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1 или Flt-3 и против связанных с раком слитых протеинкиназ, таких как Bcr-Abl и EML4-Alk. Ингибиторы против EGFR включают гефитиниб и эрлотиниб, а ингибиторы против EGFR/Her2 включают, но не ограничиваются ими, дакомитиниб, афатиниб, лапитиниб и нератиниб. Антитела против EGFR включают, но не ограничиваются ими, цетуксимаб, панитумумаб и нецитумумаб. Ингибиторы c-Met могут использоваться в комбинации с ингибиторами FGFR. К ним относятся онартумзумаб, тивантиниб и INC-280. Агенты против Abl (или Bcr-Abl) включают иматиниб, дазатиниб, нилотиниб и понатиниб, а агенты против Alk (или EML4-ALK) включают кризотиниб.

Ингибиторы ангиогенеза могут быть эффективными при некоторых опухолях в комбинации с ингибиторами FGFR. К ним относятся антитела против VEGF или VEGFR или ингибиторы киназ VEGFR. Антитела или другие терапевтические белки против VEGF включают бевацизумаб и афлиберцепт. Ингибиторы киназ VEGFR и другие ингибиторы антиангиогенеза включают, но не ограничиваются ими, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, цедираниб, пазопаниб, регорафениб, бриваниб и вандетаниб.

Активация внутриклеточных сигнальных путей часто встречается при раке, и агенты, нацеленные на компоненты этих путей, комбинируются с нацеленными на рецепторы агентами для повышения эффективности и снижения устойчивости. Примеры агентов, которые можно комбинировать с Соединением 1, включают ингибиторы пути PI3K-AKT-mTOR, ингибиторы пути Raf-MAPK, ингибиторы пути JAK-STAT и ингибиторы белковых шаперонов и прогрессирования клеточного цикла.

Агенты против киназы PI3 включают, но не ограничиваются ими, топиларалисиб, идеалалисиб, бупарлисиб. Ингибиторы mTOR, такие как рапамицин, сиролимус, темсиролимус и эверолимус, можно комбинировать с ингибиторами FGFR. Другие подходящие примеры включают, но не ограничиваются ими, вемурафениб и дабрафениб (ингибиторы Raf) и траметиниб, селуметиниб и GDC-0973 (ингибиторы MEK). Ингибиторы одного или нескольких JAK (например, руксолитиниб, барицитиниб, тофацитиниб), Hsp90 (например, танеспимицин), циклинзависимые киназы (например, пальбоциклиб), HDACs (например, панобиностат), PARP (например, олапариб) и протеасомы (например, олапариб) и протеасомы (например, бортезомиб, карфилзомиб) также можно комбинировать с Соединением 1. В некоторых вариантах реализации ингибитор JAK является селективным в отношении JAK1 по сравнению с JAK2 и JAK3.

Другие подходящие агенты для использования в комбинации с Соединением 1 включают химиотерапевтические комбинации, такие как дубликаты на основе платины, используемые при раке легких и других твердых опухолях (цисплатин или карбоплатин плюс гемцитабин; цисплатин или карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин или

карбоплатин плюс паклитаксел; цисплатин или карбоплатин плюс пеметрексед) или гемцитабин плюс частицы, связанные с паклитакселом (Abraxane®).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, алкилирующие агенты (включая, без ограничения, азотистые иприты, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены), такие как урациловый иприт, хлорметин, циклофосфамид (Cytoxan™), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтилен-меламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Другие подходящие агенты для использования в комбинации с Соединением 1 включают: дакарбазин (DTIC), необязательно, вместе с другими химиотерапевтическими препаратами, такими как кармустин (BCNU) и цисплатин; «режим Дартмута», состоящий из DTIC, BCNU, цисплатина и тамоксифена; комбинация цисплатина, винбластина и DTIC; или темозоломид. Соединение 1 также можно комбинировать с иммунотерапевтическими препаратами, включая цитокины, такие как интерферон альфа, интерлейкин 2 и фактор некроза опухоли (TNF).

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты включают, например, антиметаболиты (включая, без ограничения, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы), такие как метотрексат, 5-фторурацил, флосуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин фосфат, пентостатин и гемцитабин.

Подходящие химиотерапевтические или другие противораковые агенты дополнительно включают, например, определенные натуральные продукты и их производные (например, алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины), такие как винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, ага-С, паклитаксел (TAXOL™), митрамицин, дезоксикоформицин, митомин-С, L-аспарагиназу, интерфероны (особенно IFN- $\alpha$ ), этопозид и тенипозид.

Другие цитотоксические агенты включают навельбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, циклофосфамид, ифозамид и дролоксафин.

Также подходят цитотоксические агенты, такие как эпидофиллотоксин; противоопухолевый фермент; ингибитор топоизомеразы; прокарбазин; митоксантрон; координационные комплексы платины, такие как цис-платин и карбоплатин; модификаторы биологического ответа; ингибиторы роста; антигормональные терапевтические агенты; лейковорин; тегафур; и гематопозитические факторы роста.

Другое противораковое средство(а) включает терапевтические антитела, такие как трастузумаб (Герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, таким как CTLA-4, 4-1BB, антитела PD-L1 и PD-1, или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- $\beta$ , и т.д.).

Другие противораковые агенты также включают те, которые блокируют миграцию иммунных клеток, такие как антагонисты хемокиновых рецепторов, включая CCR2 и CCR4.



Другие противораковые агенты также включают те, которые усиливают иммунную систему, такие как адьюванты или адаптивный перенос Т-клеток.

Противораковые вакцины включают дендритные клетки, синтетические пептиды, ДНК-вакцины и рекомбинантные вирусы.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических агентов известны специалистам в данной области. Кроме того, их применение описано в стандартной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических агентов описано в Physicians' Desk Reference (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), описание которого включено в настоящий документ посредством ссылки, как если бы было изложено во всей полноте.

#### *Фармацевтические составы и лекарственные формы*

При использовании в качестве фармацевтических средств Соединение 1, описанное в данном документе, можно вводить в форме фармацевтических композиций, которые относятся к комбинации Соединения 1, описанного в данном документе, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя. Эти композиции могут быть приготовлены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, желательно ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая офтальмологическое и на слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально, интраназально, эпидермально и трансдермально), глазным, пероральным или парентеральным. Способы доставки в глаза могут включать местное введение (глазные капли), субконъюнктивальную, периокулярную или интравитреальную инъекцию или введение с помощью баллонного катетера или офтальмологических вставок, хирургически помещаемых в конъюнктивальный мешок. Парентеральное введение включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутрибрюшинную или внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например интратекальное или внутрижелудочковое введение. Парентеральное введение может осуществляться в форме однократной болюсной дозы или может осуществляться, например, с помощью перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Обычные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.п. могут быть необходимыми или желательными.

Это описание также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента Соединение 1 в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. При изготовлении описанных здесь композиций активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги

или другого контейнера. Когда наполнитель служит разбавителем, он может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как переносчик, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% от веса активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и порошков в стерильной упаковке.

При приготовлении препарата активное соединение можно измельчить до получения частиц подходящего размера перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение практически нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение в значительной степени растворимо в воде, размер частиц можно регулировать путем измельчения для обеспечения практически равномерного распределения в составе, например, около 40 меш.

Некоторые примеры подходящих эксципиентов включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Композиции могут дополнительно включать: смазывающие агенты, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидрокси-бензоаты; подсластители; и ароматизаторы. Описанные здесь композиции могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, каждая доза содержит от около 5 до около 100 мг, чаще от около 10 до около 30 мг активного ингредиента. Термин «единичные лекарственные формы» относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных доз для людей и других млекопитающих, каждая единица содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим наполнителем.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз и обычно вводится в фармацевтически эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество соединения обычно определяется врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, включая состояние, которое необходимо лечить, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, вес, реакцию отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

Для приготовления твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой композиции предварительного состава, содержащей гомогенную смесь Соединения 1.

Когда эти композиции предварительного состава рассматриваются как гомогенные, активный ингредиент обычно представляет собой равномерно диспергированный по всей композиции, так что композицию можно легко разделить на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяется на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие, например, от 0,1 до около 500 мг активного ингредиента настоящего изобретения.

Таблетки или пилюли настоящего изобретения могут быть покрыты оболочкой или иным образом составлены для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать компонент внутренней дозы и компонент внешней дозы, причем последний находится в форме оболочки над первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения дезинтеграции в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстной кишке неповрежденным или задерживать высвобождение. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные материалы, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые Соединение 1 или описанные здесь композиции могут быть включены для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошках. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводятся пероральным или назальным респираторным путем для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять с помощью инертных газов. Распыляемые растворы можно вдыхать непосредственно из распылительного устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к палатке с масками для лица или дыхательному аппарату с периодическим положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка можно вводить перорально или назально с помощью устройств, которые доставляют композицию соответствующим образом.

Количество соединения или композиции, вводимой пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. В терапевтических целях композиции можно вводить пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для

излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния болезни, которое лечат, а также от заключения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как серьезность заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т.п.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции можно стерилизовать обычными методами стерилизации или можно стерилизовать фильтрованием. Водные растворы могут быть упакованы для использования как есть или лиофилизированы, при этом лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. рН препаратов соединений обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что использование некоторых из вышеупомянутых наполнителей, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза Соединения 1 может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация Соединения 1 в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (например, гидрофобность) и пути введения. Например, Соединение 1 может быть предоставлено в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% мас./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг веса тела в день. В некоторых вариантах реализации диапазон доз составляет от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг веса тела в день. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состав вспомогательного вещества и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из моделей тест-систем *in vitro* или животных.

Соединение 1 также может быть составлено в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами, которые могут включать любой фармацевтический агент, такой как противовирусные агенты, вакцины, антитела, усилители иммунитета, иммуносупрессоры, противовоспалительные агенты и тому подобное.

В одном варианте реализации Соединение 1 вводят перорально. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят в суточной дозе от около 5 мг до около 20 мг. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят в суточной дозе от около 10 мг до около 15 мг. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят в суточной дозе около 9 мг. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят в суточной дозе

около 13,5 мг. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят в виде таблетки. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит от около 0,5 мг до около 10 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит от около 0,5 мг до около 5 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит около 2 мг, около 4,5 мг, около 9 мг, около 13,5 мг или около 18 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит около 0,5 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит около 2 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит около 4,5 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит около 9 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит около 13,5 мг Соединения 1. В некоторых вариантах реализации таблетка содержит около 18 мг Соединения 1.

В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят один раз в день в режиме непрерывного дозирования. В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят по 21-дневному режиму дозирования, где 21-дневный режим дозирования включает:

- (a) первый период, когда Соединение 1 вводят один раз в день в течение 14 дней; и
- (b) второй период, когда Соединение 1 не вводят в течение 7 дней.

В некоторых вариантах реализации Соединение 1 вводят в последовательных 21-дневных режимах дозирования,

при этом 21-дневный режим дозирования включает:

- (a) первый период, когда Соединение 1 вводят один раз в день в течение 14 дней; и
- (b) второй период, когда Соединение 1 не вводят в течение 7 дней.

### **ПРИМЕРЫ**

В приведенных ниже примерах анализ с использованием рентгеновской порошковой дифрактометрии был проведен на приборе Rigaku MiniFlex для порошкового рентгеновского дифрактометра (XRPD). Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,054056 Å с фильтром  $K_{\beta}$ ; (2) мощность рентгеновского излучения при 30 кВ, 15 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения XRPD были следующими: начальный угол 3 градуса; Угол остановки 45 градусов; Выборка 0,02 градуса; и скорость сканирования 2 градуса/мин.

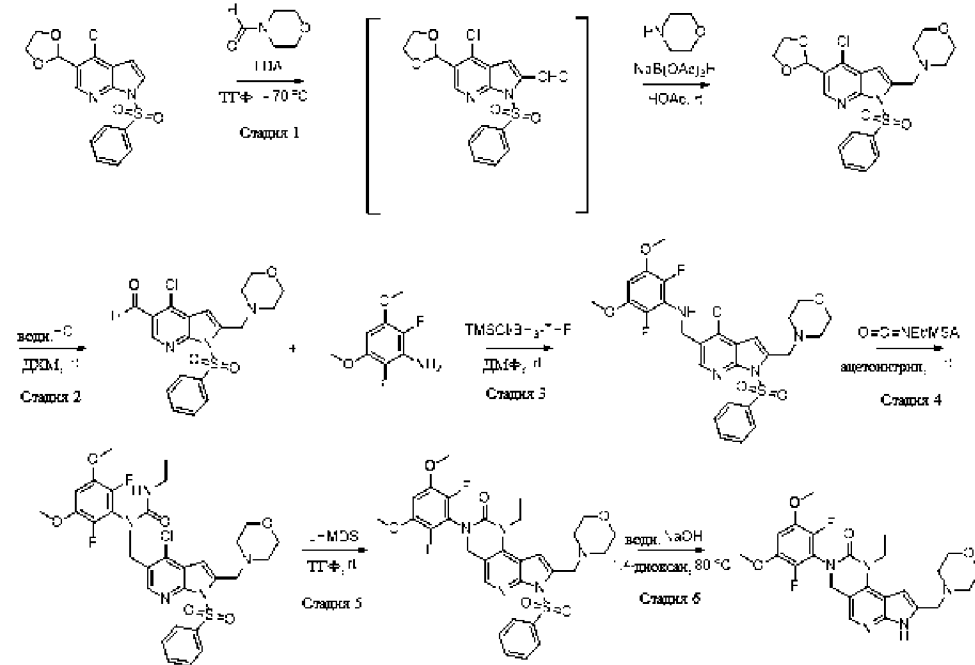
Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) проводили на приборе TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, Model Q200 с автосэмплером. Условия прибора DSC были следующими: 30-300°C при 10° С/мин; Алюминиевая кювета и крышка Tzero; и поток газообразного азота 50 мл/мин.

Термогравиметрический анализ (TGA) проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instrument, модель Q500. Общие экспериментальные условия для TGA были следующими: изменение температуры от 20 до 600°C со скоростью 20°C/мин; продувка азотом, поток газа со скоростью 40 мл/мин с последующим уравниванием продувочного потока; поток продувки пробы со скоростью 60 мл/мин; платиновый поддон для образцов.

## Пример 1

### Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (Соединение 1)

#### Схема 1



*Стадия 1. Синтез 4-((4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил) морфолина*

В колбу объемом 1 л добавляли 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло [2,3-b]пиридин (50,0 г, 137 ммоль) (см., например, Пример 2) и тетрагидрофуран (ТГФ, 266 г, 300 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>. К этой смеси при -70°C добавляли 2,0 М диизопропиламид лития в смеси THF/гептан/этилбензол (77,4 г, 95 мл, 190 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали при -70 °С в течение 1 часа. К смеси по каплям добавляли N-формилморфолин (29,7 г, 258 ммоль, 1,9 экв.) в ТГФ (22,2 г, 25 мл). Реакцию проводили через 30 мин после добавления. ЖХ/МС показал, что желаемый продукт, 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло [2,3-b] пиридин-2-карбальдегид, был сформирован чисто. Реакцию гасили уксусной кислотой (16,4 г, 15,6 мл, 274 ммоль, 2,0 экв.) и охлаждение сухим льдом удаляли. К смеси добавляли морфолин (33,7 г, 33,5 мл, 387 ммоль, 2,83 экв.), а затем уксусную кислоту (74,0 г, 70 мл, 1231 ммоль и 9,0 экв.) при 0 °С (внутренняя температура повышалась с 0°C до 18 °С) и перемешивали в течение ночи. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (52,50 г, 247,7 ммоль, 1,8 экв.) и температуру реакционной смеси повышали с 20°C до 32 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. ВЭЖХ & ЖХ/МС показали, что реакция завершилась. Добавляли воду (100 г, 100 мл), а затем медленно (выделяющийся газ!) добавляли 2,0 М карбоната натрия (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) в воду (236 г, 200 мл, 400 ммоль, 2,9 экв.). Смесь перемешивали около 30 мин. Органический слой отделяли и добавляли воду (250 г, 250

мл) и гептан (308 г, 450 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч и твердое вещество собирали фильтрацией. Влажный осадок дважды промывали гептаном (75,00 мл x 2, 51,3 г x 2) перед сушкой в печи при 50 °С в течение ночи с получением желаемого продукта 4-((4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)метил)морфолин в виде светло-коричневого твердого вещества (52,00 г, выход 81,8%): ЖХМС рассчитано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 464,00; Найдено: 464,0; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (с, 1Н), 8,38 (м, 2Н), 7,72 (м, 1Н), 7,64 (м, 2Н), 6,83 (с, 1Н), 6,13 (с, 1Н), 4,12 (м, 2Н), 4,00 (м, 2Н), 3,92 (с, 2Н), 3,55 (м, 4Н), 2,47 (м, 4Н).

*Этап 2: Синтез 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида.*

В реактор объемом 2 л с термопарой, капельной воронкой и механической мешалкой загружали 4-((4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*] пиридин-2-ил)метил)морфолин (20,00 г, 43,1 ммоль) и дихлорметан (265 г, 200 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре (внутренняя температура 19,5 °С) до получения раствора. К полученному раствору добавляли водный раствор соляной кислоты (0,5 М, 240 г, 200,0 мл, 100 ммоль, 2,32 экв.) при комнатной температуре в течение 7 минут. После более 23 ч перемешивания при комнатной температуре двухслойная реакционная смесь превратилась в густую бесцветную суспензию. Когда ВЭЖХ показала, что реакция завершилась, суспензию охлаждали до 0-5 °С и добавляли водный раствор гидроксида натрия (1 н, 104 г, 100 мл, 100 ммоль и 2,32 экв.) в течение около 10 минут для регулирования рН реакционной смеси до 10-11. Добавляли *n*-гептан (164 г, 240 мл), и реакционную смесь и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрованием, и влажный осадок промывали водой (2×40 мл), гептаном (2×40 мл) перед сушкой в сушильном шкафу при 50 °С под вакуумом с получением желаемого продукта, 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида в виде светло-коричневого твердого вещества (16,9 г, выход 93%): ЖХМС рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 420,00; Найдено: 420,0; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,33 (с, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,42 (м, 2Н), 7,74 (м, 1Н), 7,65 (м, 2Н), 6,98 (с, 1Н), 3,96 (м, 2Н), 3,564 (м, 4Н), 2,51 (м, 4Н).

*Стадия 3. Синтез N-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин*

В 2-литровый реактор, оборудованный термопарой, впускным отверстием для азота и механической мешалкой, загружали N, N-диметилформамид (450 мл, 425 г), 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегид (30,0 г, 71,45 ммоль) и 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (14,2 г, 75,0 ммоль). К этой суспензии (внутренняя температура 20 °С) по каплям добавляли хлортриметилсилан (19,4 г, 22,7 мл, 179 ммоль) в течение 10 минут при комнатной температуре (внутренняя температура 20-23 °С). Суспензия превращалась в раствор через

5 мин после добавления хлортриметилсилана. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем охлаждали до 0-5 °С на ледяной бане. Комплекс боран-ТГФ в ТГФ (1,0 М, 71,4 мл, 71,4 ммоль, 64,2 г, 1,0 экв.) добавляли по каплям через дополнительную воронку в течение 30 мин, поддерживая температуру на уровне 0-5 °С. После добавления смесь перемешивали в течение 4 часов. Воду (150 г, 150 мл) добавляли при охлаждении на ледяной бане в течение 20 минут с последующим медленным добавлением раствора гидроксида аммония (28% NH<sub>3</sub>, 15,3 г, 17 мл, 252 ммоль, 3,53 экв.) до pH 9-10 при поддержании температуры ниже 10 °С. Через дополнительную воронку добавляли еще воды (250 мл, 250 г). Суспензию перемешивали в течение 30 минут, и твердые вещества собирали фильтрацией. Влажный осадок промывали водой (90 г × 2, 90 мл × 2) и гептаном (61,6 г × 2, 90 мл × 2). Продукт сушили под вакуумом в течение ночи с получением желаемого продукта N-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (41,6 г, выход 96%): ЖХМС вычислено для C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S[M+H]<sup>+</sup>: 593,10; Найдено: 593,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,36 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,29 (м, 1H), 5,82 (м, 1H), 4,58 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,56 (м, 4H), 2,47 (м, 4H).

*Стадия 4. Синтез 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевина*

В 2-литровую трехгорлую круглодонную колбу, снабженную термопарой, впускным отверстием для барботера азота и магнитной мешалкой, загружали N-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (67,0 г, 113 ммоль) и ацетонитрил (670 мл, 527 г). Суспензию охлаждали до 0-5 °С. В смесь загружали этилизоцианат (17,7 мл, 15,9 г, 224 ммоль, 1,98 экв.) в течение 30 секунд. После загрузки температура не изменилась и составила 0,7 °С. Метансульфоновую кислоту (16,1 мл, 23,9 г, 248 ммоль, 2,2 экв.) загружали по каплям в течение 35 минут, поддерживая температуру ниже 2 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Через 24 часа после добавления показано, что продукт составляет 93,7%, непрореагировавшего SM составляет 0,73%, а основная примесь (бис-изоцианатный аддукт) составляет 1,3%. Смесь охлаждали на ледяной бане и гасили раствором гидроксида натрия (NaOH) (1,0 М, 235 мл, 244 г, 235 ммоль, 2,08 экв.) в течение 20 минут, а затем насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (NaHCO<sub>3</sub>) (1,07 М, 85 мл, 91 г, 0,091 моль, 0,80 экв.) через 10 мин. Добавляли воду (550 мл, 550 г), и жидкость становилась однофазной. Смесь перемешивали в течение 2 ч, и твердые вещества собирали фильтрацией, промывали водой (165 мл, 165 г), получая 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевина (70,3 г, выход 93,7%).

Неочищенную 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевину (68,5 г, 103 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (616 мл, 485 г). Смесь нагревали до 60-65 °С



и получали тонкую суспензию янтарного цвета. Твердое вещество отфильтровывали через целит, и целит промывали ацетонитрилом (68,5 мл, 53,8 г). К бледно-желтому фильтрату добавляли воду (685 г, 685 мл) с образованием суспензии. Суспензию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и фильтровали. Твердое вещество добавляли к воде (685 мл, 685 г) и перемешивали при 60°C в течение 2 часов. Твердое вещество фильтровали и повторно перемешивали в гептане (685 мл, 469 г) в течение ночи. Продукт сушили в сушильном шкафу при 50 °С под вакуумом в течение 48 часов с получением 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевина в виде бесцветного твердого вещества (62,2 г, выход 90,8%, чистота 99,9% по площади ВЭЖХ%). КФ составил 0,028%. Ацетонитрил (по <sup>1</sup>Н NMR) составлял около 1,56%, DCM (по <sup>1</sup>Н ЯМР) 2,0%: ЖХМС рассчитано для C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: EM: 664,17; Найдено: 664,2; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,43 (м, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,77 (с, 6H), 3,54 (м, 4H), 3,03 (м, 2H), 2,46 (м, 4H), 0,95 (м, 3H).

*Стадия 5: Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло [3',2': 5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он*

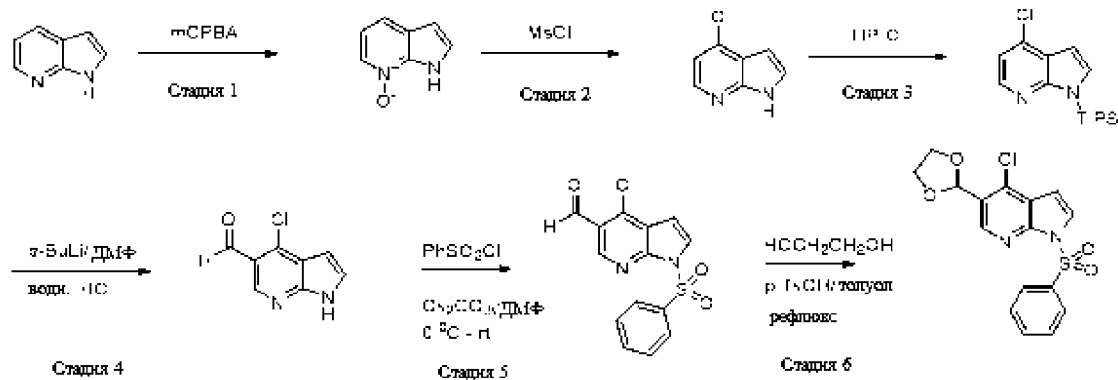
В колбу на 2000 мл, оборудованную термопарой, впускным отверстием для азота и механической мешалкой, загружали сухой 1-((4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-3-этилмочевина (30,0 г, 45,2 ммоль, КФ=0,11%) и тетрагидрофуран (1200 мл, 1063 г). В эту суспензию при комнатной температуре загружали 1,0 М гексаметилдисилазид лития в ТГФ (62,3 мл, 55,5 г, 62,3 ммоль, 1,38 экв.). После добавления основания смесь превращалась в раствор. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, и ВЭЖХ показала, что исходный материал не обнаруживается. К этой смеси добавляли 1,0 М хлористоводородную кислоту (18,1 мл, ~ 18,1 г, 18,1 ммоль, 0,4 экв.). Раствор концентрировали до 600 мл и добавляли воду (1200 мл, 1200 г). После добавления воды образовалась суспензия. Суспензию перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре и твердое вещество собирали фильтрацией. Влажный осадок дважды промывали водой (60 мл×2, 60 г×2) и сушили при 50 °С в течение ночи с получением 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он в виде светло-коричневого твердого вещества (26,58 г, выход 93,7% как есть): THF по данным <sup>1</sup>Н ЯМР 0,32%, КФ 5,26%. скорректированный выход составил 88,5%: ЖХМС вычислено для C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: EM: 628,20; Найдено: 628,2; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,41 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,09 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,60 (м, 4H), 2,50 (м, 4H), 1,28 (м, 3H).

*Стадия 6: Синтез 3-(2, 6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)- 1,3, 4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-он*

К перемешиваемой суспензии 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолинометил)-7-(фенилсульфонил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (10,0 г, 15,93 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл, 103 г) в колбу емкостью 500 мл, снабженную впускным отверстием для азота, конденсатором, термопарой и нагревательным кожухом, добавляли 1 М водный гидроксид натрия (63,7 мл, 66,3 г, 63,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 18 часов. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Добавляли воду (100 мл, 100 г), чтобы получить густую суспензию. Эту суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали. Осадок промывали водой (3 × 10 мл, 3 × 10 г) и гептаном (2 × 10 мл, 2 × 6,84 г). Осадок сушили в течение ночи, создавая вакуум через фильтровальный осадок, а затем сушили в сушильном шкафу при 50°C под вакуумом в течение ночи с получением 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3, 4,7-тетрагидро-2H-пирроло [3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (6,8 г, выход 87,6%): ЖХМС, рассчитано для C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 488,20; Найдено: 488,2.

### Пример 2. Синтез 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина

Схема 2



#### Этап 1. Синтез 1H-пирроло [2,3-b]пиридин-7-оксида.

m-Хлорпероксибензойную кислоту (105,5 кг, 612 моль, 1,2 экв.) добавляли к раствору 1H-пирроло [2,3-b]пиридина (60 кг, 507,6 моль) в дихлорметане (600 л) в течение 5 ч при перемешивании при 0-10 °C. После завершения добавления смесь перемешивали при 0-10 °C в течение 3 часов. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном и сушили с получением 1H-пирроло [2,3-b]пиридин-7-оксида. Маточную жидкость концентрировали, а остаток обрабатывали смесью дихлорметан: гептан (2: 3) и фильтровали для извлечения дополнительных материалов. Был получен неочищенный 1H-пирроло 2,3-b] пиридин-7-оксид (72 кг, чистота 96%), который использовали на следующей стадии без очистки.

#### Этап 2: Синтез 4-хлор-1H-пирроло[2, 3-b] пиридина.

Неочищенный 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-7-оксид (72 кг, 253 моль) растворяли в DMF (360 л) и нагревали при 50 °C. К раствору по каплям добавляли раствор метансульфонилхлорида (85,2 кг, 746 моль, 3,0 экв.), поддерживая температуру ниже 70

°С. После перемешивания при 90 °С в течение 2 часов реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли 720 кг льда/воды. Смесь нейтрализовали 6,0 М NaOH при 0 °С. Полученный осадок собирали фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество смешивали с 72 л воды, 48 л этанола и 29 л 30% NaOH и перемешивали при комнатной температуре в течение 1-2 часов. Добавляли воду (144 л) и смесь обрабатывали 37% HCl, чтобы довести pH до ~ 1. Продукт собирали фильтрованием и сушили с получением 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (неочищенный 26 кг, чистота 97%, который использовали без очистки): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,30 (с, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,65 (м, 1H).

*Стадия 3. Синтез 4-хлор-1- (триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина.*

Раствор неочищенного 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (24 кг, 155,2 моль) в ТГФ (216 л) перемешивали при 0 °С в виде NaN (60%, 7,56 кг, 188,6 моль, 1,3 экв.) добавляли порциями в атмосфере N<sub>2</sub>. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. По каплям добавляли триизопропилсилилхлорид (39,6 кг, 188,6 моль, 1,3 экв.), поддерживая температуру ниже 25 °С. После перемешивания в течение 20 часов смесь гасили 144 л воды и экстрагировали 144 л гептана. Водный слой снова экстрагировали 72 л метил *трет*-бутилового эфира. Объединенные органические слои сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением сырого 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в виде жидкости. Материал использовали без очистки, но его содержание воды контролировалось ниже 0,1%.

*Стадия 4: Синтез 4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида*

В криогенный реактор на 1000 л загружали неочищенный 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (50 кг, ~ 138 моль) и безводный ТГФ (150 кг). Смесь охлаждали до -75 °С и перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub>, когда по каплям добавляли S-BuLi (1,3 М в циклогексане, 230 л, 300 моль, 2,2 экв.) в течение около 6,0 ч, поддерживая внутреннюю температуру ниже -60 °С. Смесь перемешивали при -75 °С еще 2 часа. N, N-Диметилформамид (30,4 кг, 416,1 моль, 3,0 экв.) добавляли по каплям в течение ~ 3,0 ч для контроля внутренней температуры ниже

-65 °С. После перемешивания при -65~-75 °С в течение 2 часов смесь гасили, добавляя по каплям раствор 20% HCl в изопропиловом спирте (115 кг, 635 моль, 4,5 экв.). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре (20-25 °С) в течение ночи. pH доводили до 7-8 путем загрузки насыщенного NaHCO<sub>3</sub>. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией. Осадок на фильтре промывали 76 л воды, получая 4-хлор-1H-пирроло [2, 3-b] пиридин-5-карбальдегид (14 кг, выход 58%): <sup>1</sup>HЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,54 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 6,72 (м, 1H).

*Стадия 5: Синтез 4-хлор-1- (фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида*

В реактор на 500 л загружают N, N-диметилформамид (108 л) и 4-хлор-1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-карбальдегид (10,8 кг, 59,8 моль) и охлаждают до 0-5 °С. В полученную густую суспензию загружали карбонат цезия (39 кг, 120 моль) при 0-5 °С. Суспензию

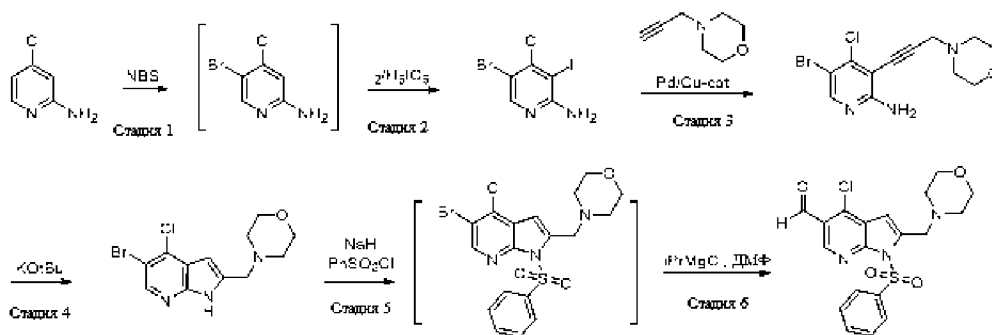
перемешивали при 0 °С в течение около 20 минут, и смесь превратилась в тонкую суспензию янтарного цвета. К тонкой суспензии при температуре ниже 10 °С по каплям через капельную воронку добавляли бензолсульфонилхлорид (11,6 кг, 65,8 моль, 1,1 экв.). Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при температуре ниже 10 °С, и ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. Продолжительное перемешивание при комнатной температуре в течение ночи мало повлияло на профиль реакционной смеси. К этой смеси добавляли воду (160 л) и суспензию перемешивали в течение 1 часа. Твердое вещество собирали фильтрацией (медленной). Осадок на фильтре промывали водой и сушили в сушильном шкафу под вакуумом с получением 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбальдегида в виде светло-коричневого твердого вещества (17,8 кг, 93% выхода): ЖХМС рассчитано для  $C_{14}H_{10}ClN_2O_3S$   $[M+H]^+$ : 321,00; Найдено: 320,9;  $^1H$ NMR (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 10,34 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,18 (м, 3H), 7,77 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,05 (м, 1H).

*Стадия 6. Синтез 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло [2, 3- б] пиридин*

В реактор на 1000 л загружали толуол (270 л), 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбальдегид (27 кг, 84,2 ммоль), моногидрат *n*-толуолсульфоновую кислоты (217 г, 1,26 моль, 0,015 экв.) и 1,2-этанediол (73,7 кг, 1187 моль, 14,1 экв.). Смесь перемешивали и нагревали до кипения с обратным холодильником для удаления воды (некоторое количество этиленгликоля также удалялось по ходу реакции) в течение 9 часов (LCMS показала завершение реакции). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре смесь разбавляли этилацетатом (135 л) и промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ . Слои разделяли, и органический слой промывали 10% водн. раствором  $NaCl$  и концентрировали. Добавляли гептан (108 л) и образовывалась суспензия. Твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (108 л) и фильтровали для удаления механических примесей. Фильтрат концентрировали, затем растворяли в 67,5 л (2,5 В) горячего этилацетата и перемешивали в течение 2 часов. Смеси давали остыть по мере образования твердого вещества. Твердое вещество собирали фильтрованием с получением 4-хлор-5-(1,3-диоксолан-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2, 3-б] пиридин в виде грязно-белого твердого вещества (22 кг, выход 70%): LCMS вычислено для  $C_{16}H_{14}ClN_2O_4S$   $[M+H]^+$ : 365,03; Найдено: 365,1;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,51 (с, 1H), 8,13 (м, 2H), 8,07 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,12 (м, 2H), 3,98 (м, 2H).

**Пример 3. Альтернативный синтез 4-хлор-2-(морфолин-4-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-5-карбальдегида**

**Схема 3**



*Этап 1. Синтез 5-бром-4-хлорпиридин-2-амина.*

К суспензии 2-амино-4-хлорпиридина (100 г, 777,8 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (500 мл, 5 отн. об.) при 15-20 °С добавляли N-бромсукцинимид (131,5 г, 738,9 ммоль, 0,95 экв.) порциями в течение 2 ч, поддерживая температуру 15-20 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и конверсию проверяли с помощью ВЭЖХ. В зависимости от конверсии добавляли 0-5 мол.% дополнительного N-бромсукцинимида и смесь перемешивали еще 15 мин. После того, как ВЭЖХ показала, что превращение завершилось, реакционную смесь нагревали и отгоняли ацетонитрил (300 мл) при нормальном давлении. Добавляли воду (250 мл), температуру доводили до 50-55 °С, и образовывалась суспензия. Полученную суспензию перемешивали в течение 30 минут и добавляли воду (350 мл) в течение 1 часа. Суспензию охлаждали до 20-25 °С, перемешивали в течение 1 ч и твердое вещество собирали фильтрацией. Влажный осадок промывали смесью воды (75 мл) и ацетонитрила (25 мл) с получением влажного продукта 5-бром-4-хлорпиридин-2-амина (191 г, 92,1% чистоты по данным ВЭЖХ). Влажный продукт растворяли в уксусной кислоте (500 мл, 5 отн. об. на 2-амино-4-хлорпиридине, 55-70 °С), и раствор непосредственно использовали на следующей стадии.

*Этап 2: Синтез 5-бром-4-хлор-3-иодпиридин-2-амина.*

Раствор 5-бром-4-хлорпиридин-2-амина в уксусной кислоте (191 г, 5-бром-4-хлорпиридин-2-амин в 500 мл уксусной кислоты) перегоняли при пониженном давлении при 40-60 °С для удаления растворителя. Затем добавляли серную кислоту (39,7 г, 96% мас./мас., 388,9 ммоль, 0,5 экв.) и иод (76,2 г, 300,3 ммоль, 0,386 экв.) и температуру доводили до 77-83 °С. При этой температуре в течение 2-3 часов добавляли раствор иодной кислоты (50% мас./мас., 54,89 г, 120,4 ммоль, 0,155 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2-3 часов при 77-83 °С и конверсию проверяли с помощью ВЭЖХ (SM <1,0% -a/a). При 75-85°С реакционную смесь гасили добавлением твердого сульфита аммония порциями по 4,53 г (0,05 экв.) до тех пор, пока тест KI/крахмал не был отрицательным. Обычно требовалось две порции (0,1 экв.) сульфита аммония. Конец заковки можно также увидеть по отсутствию пурпурного цвета иода. Затем реакционную смесь разбавляли водой (200 мл, 2,0 отн. об., при комнатной температуре), и температуру понижали до ~ 50 °С. Продукт выпадал в осадок. При 45-60 °С pH доводили до 3,0-3,5 с помощью аммиака (25% мас./мас. в воде, около 63,6 г, 0,93 моль, 1,2 экв.). Нейтрализация была сильно экзотермической. Суспензию перемешивали в течение 30 минут при 45-50

°С, а затем твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок на фильтре промывали обычно около 600 мл воды, а затем промывали 2-пропанолом (200 мл). Влажный продукт сушили в вакуумном шкафу при 60°С с получением 5-бром-4-хлор-3-иодпиридин-2-амин в виде твердого вещества от желтого до бежевого цвета (213,5 г, выход 82,3%): ЖХМС рассчитано для  $C_5H_4BrClIN_2 [M+H]^+$ : 332,82; Найдено: 332,8;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,09 (с, 1H), 6,60 (с, 2H).

*Стадия 3. Синтез 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)пиридин-2-амин.*

5-Бром-4-хлор-3-иодпиридин-2-амин (50 г, 150 ммоль, 1,0 экв.), 4-(проп-2-инил)морфолин (22,5 г, 180 ммоль, 1,20 экв.), диизопропиламин (18,2 г, 180 ммоль, 1,2 экв.) и 150 мл толуола загружали в реактор. Раствор осторожно дегазировали, применяя 3 цикла вакуумирования аргоном. Затем добавляли CuI (0,29 г, 1,5 ммоль, 1 мол.%) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> и снова продували колбу аргоном. Смесь перемешивали при 50°С в течение ночи (17 ч). Одной порцией добавляли воду (50 мл, 1 объем) и смесь охлаждали до 20-25 °С. Неочищенный продукт отфильтровывали и промывали последовательно 10% -ным аммиаком (50 мл, 1,0 об.), водой (50 мл, 1 об.), толуолом (25 мл, 0,5 об.) и 2-изопропанолом (50 мл, 1,0 об.). После сушки в вакууме при 50°С получали 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)пиридин-2-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (41,6 г, выход 87%): ЖХМС рассчитано для  $C_{12}H_{14}BrClIN_5O [M+H]^+$ : 329,99; Найдено: 330,0;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (с, 1H), 6,69 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,61 (м, 4H), 2,54 (м, 4H).

*Этап 4: Синтез 4-((5-бром-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина.*

Раствор KOtBu (18,1 г, 1,4 экв., 112,21 ммоль) в тетрагидрофуране (114 мл, 3 объема) нагревали до 30-35°С в виде 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолинопроп-1-ин-1-ил)пиридин-2-амин (38 г, 114,9 ммоль, 1,0 экв.) добавляли порциями в течение 1,0 часа при 30-35 °С. После перемешивания в течение 2 ч реакцию гасили раствором уксусной кислоты (10,4 г, 172,4 ммоль, 1,5 экв.) в воде (76 мл, 2 объема) и 76 мл ТГФ (76 мл) удаляли отгонкой. Затем раствор нагревали с обратным холодильником и добавляли MeOH (38 мл, 1 объем), и полученную суспензию охлаждали до 23°С в течение 1 часа. После перемешивания в течение 0,5 ч при 23°С твердое вещество отфильтровывали и промывали водой (38 мл, 1 объем) и MeOH (38 мл, 1 объем). 4-((5-Бром-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолин в виде светло-коричневого порошка 4-((5-бром-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолин получали после сушки в вакууме при 50 °С (32,8 г, выход 86%): ЖХМС рассчитано для  $C_{12}H_{14}BrClIN_5O [M+H]^+$ : 329,99; Найдено: 329,8;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,22 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,58 (м, 4H), 2,42 (м, 4H).

*Стадия 5: Синтез 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина.*

Суспензию 4-((5-Бром-4-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил) морфолина (10 г, 30,25 ммоль, 1,0 экв., анализ 94% мас./мас.) и NaN (1,69 г, 60%, 42,35 ммоль, 1,4

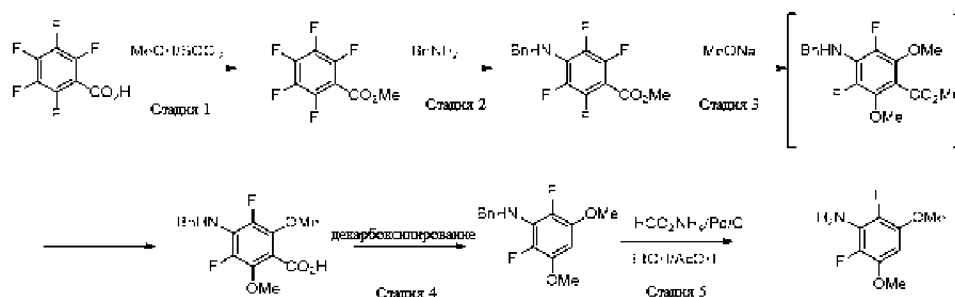
экв.) в 38 мл тетрагидрофурана охлаждали до 0-5°C при добавлении PhSO<sub>2</sub>Cl (7,48 г, 42,35 ммоль, 1,4 экв.) в течение 1 часа. Через 1,5 ч ВЭЖХ показала, что реакция не завершилась. Добавляли дополнительно NaN (0,34 г, 0,3 экв.), после чего наблюдали выделение газа. Когда ВЭЖХ показала, что реакция завершилась, реакционную смесь гасили уксусной кислотой (0,5 г) и смесью воды (15 мл) и метанола (15 мл). pH доводили до 6,5 с помощью каустической соды и продукт выделяли фильтрованием. Влажный осадок промывали 2-изопропанолом (20 мл) и водой (20 мл), а влажный продукт (14,8 г) сушили в вакуумном шкафу с получением 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина в виде коричневого твердого вещества (12,57 г, выход 86%): ЖХМС рассчитано для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 469,99; Найдено: 470,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (с, 1H), 8,33 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,46 (м, 4H).

*Стадия 6. Синтез 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида.*

К суспензии 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)морфолина (5,0 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.) в 50 мл тетрагидрофурана при температуре от -10°C до 0°C добавляли iPrMgCl (6,9 мл, 2М в тетрагидрофуране, 13,80 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания в течение 2 часов к реакционному раствору добавляли N, N-диметилформамид (1,55 г, 21,2 ммоль, 2,0 экв.) в течение 0,5 часа при температуре от -5°C до 0 °C. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при температуре от -5°C до 0 °C, затем нагревали до 23°C в течение 0,5 часа и перемешивали в течение 1 часа при 23 °C. pH доводили до 6-7, добавляя 1,5 мл уксусной кислоты и 10 мл воды. К двухфазной смеси добавляли 25 мл MeOH и 15 мл воды. После перемешивания в течение 1 ч продукт отфильтровывали и промывали 20 мл MeOH/вода (1/1) и 30 мл воды. После сушки в вакууме при 50 ° C получали 4-хлор-2-(морфолинометил)-1-(фенилсульфонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегид в виде грязно-белого порошка (3,39 г, выход 76%): ЖХМС рассчитано для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 420,07; Найдено: 420,0; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,33 (с, 1H), 8,76 (с, 1 H), 8,42 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 3,96 (м, 4H), 3,564 (м, 4H), 2,51 (м, 4H).

#### Пример 4. Синтез 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина

##### Схема 4



##### Этап 1: Синтез метилпентафторбензоата

К раствору пентафторбензойной кислоты (40 кг, 188,6 моль) в 68 л метанола по

каплям в течение 4,0 часов при 20-50 °С добавляли  $\text{SOCl}_2$  (29,2 кг, 245,2 моль, 1,3 экв.). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 17 часов. Метанол удаляли перегонкой в вакууме, а остаток растворяли в метил-бутиловом эфире (77 л). Раствор промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (37 л), сушили над  $\text{MgSO}_4$  и упаривали с получением метилпентафторбензоата в виде бесцветного масла (39 кг, выход 91%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,90 (с, 3H).

*Этап 2: Синтез метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоата.*

Метилпентафторбензоат (39 кг, 172,5 моль) и N, N-диизопропилэтиламин (26,8 кг, 207 моль, 1,2 экв.) растворяли в N-метилпирролидиноне (39 л). Раствор бензиламина (18,5 кг, 172,5 моль, 1,0 экв.) в 19,5 л N-метилпирролидинона добавляли по каплям в течение 3,5 часов, поддерживая внутреннюю температуру ниже 50 °С. Полученную густую желтую суспензию нагревали до 65 °С и перемешивали еще 1 час. Смесь выливали в 195 л раствора водной уксусной кислоты (10% уксусной кислоты и 90%  $\text{H}_2\text{O}$ ), суспензию перемешивали в течение 1 часа и фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой и гептаном и сушили при 35 °С в вакууме, получая метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоат (38 кг, выход 70%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (м, 5H), 4,67 (м, 2H), 4,58 (м, 1H), 3,93 (с, 3H).

*Стадия 3. Синтез 4-(бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты.*

Метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоат (38 кг, 121,3 моль) в метаноле (72 л) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $\text{N}_2$  в виде раствора NaOMe в метаноле (25 мас.%, 110,8 кг, 545,85 моль, 4,5 экв.) добавляли по каплям в течение 3,0 ч, поддерживая температуру ниже 50 °С. После нагревания до 65-70 °С в течение 18 часов к реакционной смеси добавляли 18 л воды и полученный раствор перемешивали 1 час. Растворитель удаляли вакуумной перегонкой. Добавляли воду (54 л) и полученный раствор подкисляли до pH 2 с помощью 37% HCl. Смесь трижды экстрагировали этилацетатом (по 54 кг каждый). Объединенные органические экстракты промывали водой (43 л) и концентрировали досуха с образованием твердого вещества. Твердое вещество растирали с гептаном (43 л) для удаления примесей. Твердое вещество собирали и сушили при 40 °С в вакууме с получением 4-(бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты (35 кг, выход 86%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,74 (с, 1H), 7,37 (м, 5H), 6,62 (с, 1H), 4,67 (м, 2H), 3,96 (с, 6H).

*Этап 4: Синтез n-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина.*

4-(Бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойную кислоту (17 кг) нагревали в чистом виде до 75-85 °С в атмосфере азота в течение 3-4 часов. После завершения реакции добавляли 40 л метил-трет-бутилового эфира и 20 л 1 М NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин. Органический слой отделяли и промывали водой (20 л) и рассолом (20 л). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая сырой продукт. Неочищенный продукт растирали с гептаном и сушили при 35 °С в вакууме с получением N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина (12 кг, выход 82%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 ( м, 5H), 6,09 (м, 1H), 4,53 (м, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,85 (с,



6Н).

*Этап 5: Синтез 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина.*

N-Бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилин (24 кг, 85,9 моль) растворяли в смешанных растворителях этанола (120 л) и уксусной кислоты (20 л) в виде формиата аммония (13,2 кг) и добавляли 1,68 кг Pd/C. Смесь нагревали при 50 °С в течение 2-3 часов. Затем реакцию смесь фильтровали через подушку из Celite®, промывали этанолом (1,2 л × 2) и концентрировали. Неочищенный продукт добавляли к 80 л воды, и полученную суспензию фильтровали. Неочищенный продукт добавляли к 60 л метил-*трет*-бутилового эфира и 2,5 кг активированного угля, и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов. После фильтрации и концентрирования полученное твердое вещество добавляли к 36 л гептана и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали и сушили при 35 °С в вакууме с получением 2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина в виде светло-коричневого твердого вещества (15,2 кг, выход 93%): LCMS, рассчитано для C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 190,16 ; Найдено: 190,1; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 6,16 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,78 (с, 6H).

**Пример 5**

**Приготовление и характеристика Формы I**

Стеклянный реактор на 100 л и стеклянный реактор на 200 л были собраны с верхней мешалкой, конденсатором, термопарой, капельной воронкой и впускным отверстием для азота, и каждое устройство было продуто азотом. Метанол (1,39 л), метиленхлорид (21,7 л) и неочищенный 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3, 4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (3330 г) загружали последовательно в реактор емкостью 100 л, и реакцию смесь нагревали до около 33 °С и перемешивали при около 33 °С в течение около 43 минут до получения прозрачного раствора. Реакционную смесь фильтровали через встроенный фильтр, используя метиленхлорид (2,1 л), чтобы промыть реактор через фильтр. Фильтрат частично концентрировали (с использованием 2 роторных испарителей для удобства) в вакууме при около 30 °С до целевого оставшегося общего объема 15,5 л (~ 4,6 л на кг загруженного продукта). Остаток после перегонки (15,5 л) загружали в реактор на 200 л, используя фильтрованный метиленхлорид (1,3 л), чтобы облегчить перенос. Реакционную смесь нагревали около до 39 °С и перемешивали в течение около 3 минут до получения прозрачного раствора. Загрузили полировальный фильтрованный метил-*трет*-бутиловый эфир (23,1 л), поддерживая температуру реакции около на 39 °С. Реакционную смесь перемешивали при около 36 °С в течение около 5,25 ч, охлаждали до около 30 °С и перемешивали при около 23 °С в течение около 10,5 часов. Реакционную смесь фильтровали, и осадок на фильтре промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (3,3 л), профильтрованный для полировки. Продукт сушили на воздухе на фильтре в течение около 3,25 ч, а затем сушили в вакууме при 25-50 °С с получением 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифенил)-1-этил-8-(морфолин-4-илметил)-1,3,4,7-тетрагидро-2H-пирроло[3',2':5,6]пиридо[4,3-d]пиримидин-2-она в виде твердого вещества от белого до

грязно-белого цвета (3002 г, выход 91,0%): ЖХМС рассчитано для  $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4 [M+H]^+$ : 488,20; найдено: 488,2;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  11,74 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,60 (м, 6H), 2,44 (м, 4H), 1,33 (м, 3H).

Согласно анализу XRPD, твердый продукт был подтвержден как кристаллическое твердое вещество, имеющее Форму I. Диаграмма XRD Формы I показана на Фигуре 1 и данные пиков приведены ниже в Таблице 1.

**Таблица 1. Пиковые данные XRPD для Формы I**

| <b>2-Тета</b> | <b>Высота</b> | <b>I%</b> |
|---------------|---------------|-----------|
| 3,8           | 194           | 2,5       |
| 6,8           | 7767          | 100       |
| 7,9           | 105           | 1,4       |
| 9,6           | 563           | 7,2       |
| 10,1          | 70            | 0,9       |
| 11,4          | 96            | 1,2       |
| 12,2          | 56            | 0,7       |
| 12,9          | 1131          | 14,6      |
| 13,4          | 132           | 1,7       |
| 14,4          | 327           | 4,2       |
| 15,9          | 181           | 2,3       |
| 17,6          | 217           | 2,8       |
| 18,2          | 91            | 1,2       |
| 18,6          | 723           | 9,3       |
| 19,4          | 550           | 7,1       |
| 19,9          | 174           | 2,2       |
| 20,5          | 192           | 2,5       |
| 21,8          | 77            | 1         |
| 22,3          | 197           | 2,5       |
| 22,6          | 752           | 9,7       |
| 24,0          | 133           | 1,7       |
| 24,8          | 127           | 1,6       |
| 25,4          | 1761          | 22,7      |
| 25,8          | 3393          | 43,7      |
| 26,2          | 5024          | 64,7      |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 27,5 | 1568 | 20,2 |
| 28,4 | 120  | 1,5  |
| 29,5 | 205  | 2,6  |
| 30,0 | 88   | 1,1  |
| 30,7 | 75   | 1    |
| 31,0 | 81   | 1    |
| 31,8 | 112  | 1,4  |
| 32,7 | 64   | 0,8  |
| 33,7 | 69   | 0,9  |
| 34,5 | 62   | 0,8  |
| 36,6 | 72   | 0,9  |
| 37,9 | 76   | 1    |
| 39,1 | 119  | 1,5  |
| 43,8 | 51   | 0,7  |

Форма I демонстрирует термограмму DSC с пиками эндотермы при температурах около 201 °С и около 276 °С. Фиг. 2 показывает термограмму DSC Формы I. Фиг. 3 показывает термограмму TGA Формы I.

### Пример 6

#### Методы и результаты скрининга кристаллических форм

Новые кристаллические формы соединения Формулы I были получены различными методами скрининга, описанными ниже. Форму I, как описано выше в Примере 5, использовали в качестве исходного материала для сит, если не указано иное.

#### *Измерение растворимости*

Форма I была насыщена в различных системах растворителей (Таблица 2) при 25°С и 50 °С, которые перемешивали в течение 24 ч и ее растворимость измеряли с помощью ВЭЖХ. Было обнаружено, что Форма I полностью растворима (> 50 мг/мл) во многих растворителях, включая DMF (50 °С), DCM, хлороформ, ДМСО и DCM/MeOH (9/1) при 25°С и 50 °С. Также было обнаружено, что он растворим в большинстве других растворителей, но почти нерастворим в воде, гептане и гексане, мало растворим в МТБЕ, толуоле, IPAc, метаноле и IPA при 25°С. Его растворимость обычно повышается во всех растворителях при 50 °С.

**Таблица 2: Скрининг растворимости**

| Растворитель | Растворимость при 25 °С<br>(мг/мл) | Растворимость при 50<br>°С (мг/мл) |
|--------------|------------------------------------|------------------------------------|
| MeCN         | 5,39                               | 8,39                               |
| Хлороформ    | >50                                | >50                                |

|                 |                    |                    |
|-----------------|--------------------|--------------------|
| Дихлорметан     | >50 <sup>1</sup>   | >50                |
| ДСМ/МеОН (9/1)  | >50                | >50                |
| ДМФ             | 41,99              | >50                |
| 1,4-Диоксан     | 2,23 <sup>2</sup>  | 5,69 <sup>2</sup>  |
| Метанол         | 0,64 <sup>3</sup>  | 2,05               |
| 2-Метоксиэтанол | 15,28              | 20,49              |
| МІВК            | 0,43 <sup>4</sup>  | 1,12               |
| Толуол          | 0,45               | 0,82               |
| Гексан          | 0,00               | 0,00               |
| ТГФ             | 4,11               | 10,04 <sup>5</sup> |
| Ацетон          | 2,68 <sup>6</sup>  | 6,67               |
| n-BuOH          | 0,82               | 1,65               |
| МТВЕ            | 0,05 <sup>7</sup>  | 0,19               |
| ДМСО            | >50 <sup>8</sup>   | >50                |
| EtOH            | 0,97               | 2,73               |
| EtOAc           | 0,70 <sup>9</sup>  | 2,26               |
| Этилформиат     | 4,16 <sup>10</sup> | 15,29              |
| Гептан          | 0,00               | 0,00               |
| Изобутилацетат  | 0,46               | 0,58               |
| РАс             | 0,88               | 1,33               |
| 1-Пропанол      | 1,16               | 2,50               |
| РА              | 0,56               | 1,37               |
| РА/вода (4/1)   | 5,35               | 8,77               |
| МЕК             | 1,20               | 3,22               |

Примечание: 1. Растворимость Формы II в ДСМ; 2. Растворимость Формы III в 1,4-Диоксане; 3. Растворимость Формы VI в метаноле; 4. Растворимость Формы VII в МІВК; 5. Растворимость Формы XIII в THF 6. Растворимость Формы VIII в ацетоне; 7. Растворимость Формы IX в МТВЕ; 8. После перемешивания прозрачного раствора 60 мг Формы I в 1 мл ДМСО получали суспензию, и растворимость насыщенного раствора составляла 6,13 мг/мл. 9. Растворимость Формы X в этилацетате; 10. Растворимость Формы XI в этилформиате

*Экран фазового равновесия при 25, 40 и 50 °C*

Исследования фазового уравнивания были разработаны для получения информации о преобладающей кристаллической форме для идентификации фаз. На основании ее растворимости в различных системах растворителей (Таблица 2), Форма I была уравновешена в типичной группе растворителей при 25±1 °C (Таблица 3), 40 °C

(Таблица 4а) и  $50 \pm 1$  °С (Таблица 4). После уравнивания супернатант удаляли центрифугированием или твердое вещество фильтровали. XRPD использовали для изучения морфологии кристаллических форм в твердом состоянии.

Фазовое уравнивание при 25°С привело к нескольким полиморфным формам, включая Форму II (DCM, 9:1 DCM-МеОН), Форму III (1,4-диоксан, центрифугированный), Форму IV ((1,4-диоксан, фильтрованный), Форму V (1,4-диоксан, твердое кристаллическое вещество из насыщенного раствора), Форму VI (МеОН), Форму VII (MIBK), Форму VIII (ацетон и МЕК), Форма IX (MTBE), Форму X (этилацетат), Форму XI (этилформиат), а также частично аморфные или аморфные формы (DMF, DMSO и вода).

Уравнивание фаз при 40°С привело к Форме II (DCM, DCM/МеОН).

Уравнивание фаз при 50°С привело к образованию двух новых полиморфных форм, включая Форму XII (1,4-диоксан) и Форму XIII (THF). Форма VII получена в результате MIBK.

Таблица 3: Форма кристаллов для уравнивания фаз при 25 °С

| Растворитель    | Твердотельная форма          |
|-----------------|------------------------------|
| Нет данных      | I                            |
| MeCN            | I                            |
| Хлороформ       | I                            |
| Дихлорметан     | II                           |
| DCM/МеОН (9/1)  | II                           |
| DMF             | Некоторые кристаллы+аморфные |
| 1,4-Диоксан     | III                          |
| 1,4-Диоксан     | IV                           |
| 1,4-Диоксан     | V                            |
| Метанол         | VI                           |
| 2-Метоксиэтанол | I                            |
| MIBK            | VII                          |
| Толуол          | I                            |
| Гексан          | I                            |
| ТГФ             | I                            |
| Ацетон          | VIII                         |
| n-BuOH          | I                            |
| MTBE            | IX                           |

|                |                                |
|----------------|--------------------------------|
| ДМСО           | Аморфная+кристаллическая форма |
| EtOH           | I                              |
| EtOAc          | X                              |
| Этилформиат    | XI                             |
| Гептан         | I                              |
| Изобутилацетат | I                              |
| IPAc           | I                              |
| 1-Пропанол     | I                              |
| IPA            | I                              |
| IPA/вода (4/1) | I                              |
| Вода           | Аморфный                       |
| МЕК            | VIII                           |

Таблица 4: Форма кристаллов для уравнивания фаз при 50 °C

| <b>Растворитель</b> | <b>Твердотельная форма</b> |
|---------------------|----------------------------|
| Нет данных          | I                          |
| MeCN                | I                          |
| 1,4-Диоксан         | XII                        |
| MeOH                | I                          |
| 2-Метоксиэтанол     | I                          |
| MIBK                | VII                        |
| Толуол              | I                          |
| Гексан              | I                          |
| ТГФ                 | XIII                       |
| Ацетон              | I                          |
| n-BuOH              | I                          |
| MTBE                | I                          |
| EtOH                | I                          |
| EtOAc               | I                          |
| Этилформиат         | I                          |

|                |        |
|----------------|--------|
| Гептан         | I      |
| Изобутилацетат | I      |
| IPAc           | I      |
| 1-Пропанол     | I      |
| IPA            | I      |
| IPA/вода (4/1) | I      |
| Вода           | I      |
| МЕК            | VIII-a |

Таблица 4а: Форма кристаллов для уравнивания фаз при 40 °С

| Форма I (мг) | Растворитель (мл)                        | Результат<br>(Твердотельная форма)  |
|--------------|--|---|
| 100,2        | DCM (0,5 мл)                             | Жидкий раствор (Форма II)   |
| 100,3        | DCM/MeOH<br>(9/1, 0,5 мл)                | Жидкий раствор (Форма II)   |
| 100,4        | DCM/MeOH/MTBE<br>(0,47/0,03/0,7; 1,2 мл) | Добавляли 0,5 мл DCM/MeOH для получения прозрачного раствора при 25 °С, добавляли MTBE, чтобы получить суспензию (Форма I). |
| 100,1        | DCM/MeOH (0,47/0,03, 0,5 мл)             | Жидкий раствор (Форма II)   |
| 99,01        | DCM/MeOH (0,47/0,03; 0,6 мл)             | Прозрачный раствор  |

*Сетка испарения при 25 и 50 °С*

Исследования испарения были проведены для определения преобладающей кристаллической формы во время неконтролируемого осаждения. Эксперименты, которые не привели к образованию твердых частиц (т.е. прозрачных тонких пленок и масел), в дальнейшем не исследовались. XRPD использовался для изучения морфологии твердого тела кристаллических форм образцов после испарения при 25 °С и 50 °С. Результаты представлены в Таблице 5 (25 °С) и Таблице 6 (50 °С).

Таблица 5: Идентификация кристаллической формы по испарению при 25 °С

| Растворитель | Твердотельная форма |
|--------------|---------------------|
| Нет данных   | I                   |

|                  |                                |
|------------------|--------------------------------|
| MeCN             | I                              |
| Хлороформ        | I+IV                           |
| Дихлорметан      | II-a                           |
| DCM/MeOH (9/1)   | II-a                           |
| DMF              | I                              |
| DMF              | XIV                            |
| 1,4-Диоксан      | Аморфная+кристаллическая форма |
| Метанол          | Нет данных                     |
| 2-Метокси-этанол | Нет данных                     |
| МИБК             | Нет данных                     |
| Толуол           | Нет данных                     |
| Гексан           | Нет данных                     |
| ТГФ              | I                              |
| Ацетон           | I                              |
| n-BuOH           | I                              |
| MTBE             | II-a                           |
| DMCO             | XV                             |
| EtOH             | I                              |
| EtOAc            | I                              |
| Этилформиат      | I                              |
| Гептан           | Нет данных                     |
| Изобутилацетат   | I                              |
| IPAc             | I                              |
| 1-Пропанол       | I                              |
| IPA              | I                              |
| IPA/вода (4/1)   | I                              |
| Вода             | Нет данных                     |
| MEK              | I                              |

Н/Д: Нет данных. Прозрачный эфирный раствор или количество осадка слишком



мало для анализа с помощью XRPD.

Таблица 6: Идентификация кристаллической формы по испарению при 50°C

| <b>Растворитель</b> | <b>Твердотельная форма</b> |
|---------------------|----------------------------|
| Нет данных          | I                          |
| MeCN                | I                          |
| Хлороформ           | I                          |
| ДХМ                 | II                         |
| DCM/MeOH (9/1)      | I                          |
| DMF                 | I                          |
| 1,4-Диоксан         | I                          |
| Метанол             | I                          |
| 2-Метоксиэтанол     | I                          |
| MIBK                | I                          |
| Толуол              | Нет данных                 |
| Гексан              | Нет данных                 |
| ТГФ                 | XVI                        |
| Ацетон              | I                          |
| n-BuOH              | I                          |
| MTBE                | Нет данных                 |
| DMCO                | XVII                       |
| EtOH                | I                          |
| EtOAc               | I                          |
| Этилформиат         | I                          |
| Гептан              | Нет данных                 |
| Изобутилацетат      | I                          |
| IPAc                | I                          |
| 1-Пропанол          | I                          |
| IPA                 | I                          |
| IPA/вода (4/1)      | I                          |

| Растворитель | Твердотельная форма |
|--------------|---------------------|
| Вода         | Нет данных          |
| МЕК          | I                   |

Н/Д: Нет данных. Прозрачный эфирный раствор или количество осадка слишком мало для анализа с помощью XRPD.

*Экран добавления антирастворителя*

Насыщенные или почти насыщенные растворы Соединения 1 получали добавлением Формы I к растворителю. Добавляли антирастворитель, чтобы вызвать осаждение. В качестве антирастворителей были выбраны гептан, гексан, МТВЕ, вода, МеОН, IPA, IPAc, этилацетат и толуол. Эксперименты, которые не давали твердых частиц при добавлении антирастворителя, в дальнейшем не исследовались.

Добавление антирастворителя привело к нескольким полиморфным формам, включая Форму XVIII.

(хлороформ/гексан, DCM/толуол и DCM-МеОН/толуол) и Форма XIX (DCM/МеОН).

Таблица 7. Добавление антирастворителя

| Растворитель/Антирастворитель                         | Форма                   |
|---|-------------------------|
| MeCN (0,5 мл)/ МТВЕ (4 мл)                            | Нет данных              |
| MeCN (0,5 мл)/ вода (4 мл)                            | Нет данных              |
| Хлороформ (1 мл) <sup>1</sup> / Гептан (3 мл)         | I                       |
| Хлороформ (1 мл) <sup>1</sup> / Гексан (3 мл)         | XVIII                   |
| Хлороформ (1 мл) <sup>1</sup> /МТВЕ (3 мл)            | I                       |
| DCM (0,5 мл) <sup>2</sup> / Гептан (0,5 мл)           | I                       |
| DCM (0,5 мл) <sup>2</sup> / Гексан (0,5 мл)           | I                       |
| DCM (0,5 мл) <sup>2</sup> / МТВЕ (1 мл)               | I                       |
| DCM (0,5мл) <sup>2</sup> / Толуол (4 мл)              | XVIII                   |
| DCM (0,5 мл) <sup>2</sup> /IPA (4 мл)                 | I                       |
| DCM (0,5 мл) <sup>2</sup> / МеОН (5 мл)               | XIX                     |
| DCM-МеОН (9/1, 0,5 мл) <sup>3</sup> / Гептан (0,5 мл) | I                       |
| DCM-МеОН (9/1, 0,5 мл) <sup>3</sup> / Гексан (0,5 мл) | I                       |
| DCM-МеОН (9/1, 0,5 мл) <sup>3</sup> / МТВЕ (1,0 мл)   | I                       |
| DCM-МеОН (9/1, 0,5 мл) <sup>3</sup> / Толуол (4,0 мл) | XVIII                   |
| DCM-МеОН (9/1, 0,5 мл) <sup>3</sup> / IPA (4,0 мл)    | I                       |
| DCM-МеОН (9/1, 0,5 мл) <sup>3</sup> / МеОН (3,0 мл)   | I                       |
| DMF (насыщенный, 0,8 мл)/ вода (4 мл)                 | I (основной) + аморфный |

|   |            |
|---|------------|
| 2-метоксиэтанол (насыщенный, 0,7 мл)/ вода (4 мл) | Нет данных |
| THF (насыщенный, 1,4 мл)/ Гептан (3,6 мл)         | I          |
| THF (насыщенный, 1,5 мл)/ Гексан (4 мл)           | I          |
| THF (насыщенный, 1,5 мл)/ МТВЕ (4 мл)             | Нет данных |
| THF (насыщенный, 1,5 мл)/ вода (4 мл)             | Нет данных |

Примечания: Н/Д: нет данных, образцы были слишком малы для анализа с помощью XRPD.

1. Концентрация Соединения 1 в хлороформе составляет 83,7 мг/мл.
2. Концентрация Соединения 1 в DCM составляет 92 мг/мл.
3. Концентрация Соединения 1 в DCM/MeOH (9:1) составляет 80 мг/мл.

#### *Экран обратного сложения*

Насыщенные или почти насыщенные растворы Соединения 1 были приготовлены в растворителях, перечисленных в Таблице 8, и добавлены к большему объему смешивающегося антирастворителя (т.е. гептана, гексана, МТВЕ, воды, толуола, MeOH, IPA и этилацетата). Эксперименты, которые не давали твердых частиц при добавлении к антирастворителю, в дальнейшем не исследовались.

Обратное добавление привело к нескольким полиморфным формам, включая Форму XX (DCM/МТВЕ), Форму XXI (DCM/толуол) и Форму XXII (DCM-MeOH/MeOH) и Форму IX (THF/МТВЕ).

Таблица 8. Обратное сложение

| <b>Растворитель/Антирастворитель</b>                  | <b>Форма</b> |
|---|--------------|
| MeCN/ МТВЕ  | Нет данных   |
| MeCN/ вода  | Нет данных   |
| Хлороформ (1 мл) <sup>1</sup> / Гептан (2 мл)         | I            |
| Хлороформ (1 мл) <sup>1</sup> / Гексан (2,0 мл)       | I            |
| Хлороформ (1 мл) <sup>1</sup> /МТВЕ (2,0 мл)          | I            |
| DCM (0,8 мл) <sup>2</sup> / Гептан (4,0 мл)           | I            |
| DCM (0,8 мл) <sup>2</sup> / Гексан (4,0 мл)           | I            |
| DCM (0,8 мл) <sup>2</sup> / МТВЕ (4,0 мл)             | XX           |
| DCM (0,8 мл) <sup>2</sup> / Толуол (4,0 мл)           | XXI          |
| DCM (0,8 мл) <sup>2</sup> /IPA (4,0 мл)               | I            |
| DCM (0,8 мл) <sup>2</sup> / MeOH (4 мл)               | I            |
| DCM (0,8 мл) <sup>2</sup> / IPAс (4 мл)               | I            |
| DCM (0,8 мл) <sup>2</sup> / EtOAc (4 мл)              | I            |
| DCM-MeOH (9/1, 0,8 мл) <sup>3</sup> / Гептан (4,0 мл) | I            |
| DCM-MeOH (9/1, 0,8 мл) <sup>3</sup> / Гексан (4,0 мл) | I            |

|  |                         |
|--|-------------------------|
| DCM-МеОН (9/1, 0,8 мл) <sup>3</sup> / МТВЕ (4,0 мл)      | I                       |
| DCM-МеОН (9/1, 0,8 мл) <sup>3</sup> / Толуол (4,0 мл)    | I                       |
| DCM-МеОН (9/1, 0,8 мл) <sup>3</sup> / IPA (4,0 мл)       | I                       |
| DCM-МеОН (9/1, 0,8 мл) <sup>3</sup> / МеОН (4,0 мл)      | XXII                    |
| DMF (насыщенный, 0,8 мл)/ вода (4 мл)                    | I (основной) + аморфный |
| Образец 1922-120-7-2-8 сушили на воздухе в течение 18 ч. | I                       |
| THF (насыщенный, 1,5 мл)/ Гептан (4,0 мл)                | I                       |
| THF (насыщенный, 1,5 мл)/ Гексан (4,0 мл)                | I                       |
| THF (насыщенный, 1,5 мл)/ МТВЕ (4 мл)                    | IX                      |
| THF (насыщенный, 1,5 мл)/ вода (4 мл)                    | Нет данных              |

Примечания: Н/Д: нет данных, образцы были слишком малы для анализа с помощью XRPD.

1. Концентрация Соединения 1 в хлороформе составляет 83,7 мг/мл.
2. Концентрация Соединения 1 в DCM составляет 55 мг/мл.
3. Концентрация Соединения 1 в DCM/МеОН (9:1) составляет 80 мг/мл.

*Охлаждение насыщенного раствора*

Насыщенные растворы охлаждали при резком охлаждении около до -20 °С, чтобы вызвать осаждение более высоких энергетических форм. Типичные растворители были выбраны на основании данных о растворимости, измеренных при 25°С и 50 °С. Исследуемые растворители и кристаллическая форма образца в каждом из растворителей представлены в Таблице 4.

При резком охлаждении насыщенных растворов получали Форму XXIII (дихлорметан).

Таблица 9. Идентификация формы кристаллов после закалочного охлаждения.

| Растворитель  | Форма      |
|---|------------|
| MeCN<br>(отфильтровано после охлаждения в течение 5 ч при -20 °С.)        | I          |
| Хлороформ   | Нет данных |
| Дихлорметан<br>(отфильтровано после охлаждения в течение 3 ч при -20 °С.) | XXIII      |
| DCM/МеОН (9/1)  | Нет данных |
| DMF   | Нет данных |
| 1,4-Диоксан   | Нет данных |

|   |            |
|---|------------|
| 2-Метоксиэтанол   | Нет данных |
| ТНФ<br>(отфильтровано после охлаждения в течение 3 ч при -20 °С.) | XIII-a     |
| Этилформиат   | Нет данных |
| IPA/вода (4/1)  | Нет данных |

Н/д: эфир - прозрачный раствор или количество осадка слишком мало для анализа с помощью XRPD.

### Пример 7

#### Устойчивость кристаллических форм.

#### *Кристаллизация насыщенного раствора с циклами нагрева и охлаждения*

Насыщенные растворы готовили при 30°C или 50°C и медленно охлаждали на бане с использованием запрограммированной циркуляционной бани. Образовавшуюся суспензию затем нагревали до 50°C в течение 2 часов и затем охлаждали до 5°C в течение 2 часов. Этот процесс повторяли в течение 3 дней, и твердое вещество отфильтровывали для дальнейшего анализа. Результаты представлены в Таблице 10.

В циклах нагревания и охлаждения (Таблица 10) были идентифицированы две новые Формы, включая Форму XXIV (DMF) и Форму XXV (DMSO).

Таблица 10: Кристаллизация насыщенного раствора с циклами нагрева и охлаждения

| Растворитель   | Твердотельная форма |
|--|---------------------|
| MeCN   | I                   |
| DMF  | XXIV                |
| 1,4-Диоксан  | XIII                |
| 2-Метоксиэтанол  | I                   |
| ТГФ  | I                   |
| Ацетон   | VIII                |
| ДМСО<br>(почти насыщенный раствор перемешивали и получали суспензию) | XXV                 |
| Этилформиат  | I                   |
| IPA/ВОДА (4/1)   | I                   |

#### *Смешанные образцы полиморфов Соединения 1 в IPA, EtOH и ацетонитриле*

Чтобы оценить превращение твердых форм Соединения 1, конкурентные эксперименты с суспензиями проводили следующим образом. К насыщенному раствору

Формы I в растворителе, как указано в Таблице 11, добавляли Форму I (5 мг), затем по 5 мг каждой из Форм от II до Формы XXVI.

Суспензию перемешивали в течение ночи, фильтровали и анализировали с помощью XRPD. Результаты в Таблице 11 показали, что Форма I, по-видимому, наиболее стабильна в IPA, этаноле и ацетонитриле.

Таблица 11. Смешанные образцы в разных растворителях (сравнительные суспензии)

| Растворитель          | Твердотельная форма |
|-----------------------|---------------------|
| Изо-пропанол (1,7 мл) | Форма I             |
| Этанол (1,7 мл)       | Форма I             |
| Ацетонитрил (1,7 мл)  | Форма I             |

*Смешанные образцы полиморфов Соединения 1 в дихлорметане/метаноле (9/1)*

Сравнительный эксперимент с суспензией проводили в смеси дихлорметан/метанол (9/1) в соответствии с процедурой, приведенной в Таблице 12. Смесь форм (от Формы I до Формы XXVI) превращалась в Форму II через 15 минут, как показывает XRPD, в различные моменты времени, включая 15 минут, 1 час, 18 часов и 3 дня, что указывает на стабильное получение Формы II. Форма II является стабильной полиморфной формой в системе растворителей.

**Таблица 12. Сравнительный эксперимент с суспензией**

| ОР# | Действие  | Результат |
|-----|---|-----------|
| 1   | Мутный раствор 97 мг Формы I в DCM/MeOH (9:1, 0,6 мл) добавляли к смеси по 5 мг каждой из полиморфов Соединения 1 (от Формы I до Формы XXVI). |           |
| 2   | Перемешивают в течение 15 мин, XRPD (Форма II).   | Форма II  |
| 3   | Перемешивают в течение 60 мин, XRPD (Форма II).   | Форма II  |
| 4   | Перемешивают в течение 18 ч, XRPD (Форма II).   | Форма II  |
| 5   | Перемешивают в течение 3 дней, XRPD (Форма II).   | Форма II  |

*Превращение Формы II в Форму I в различных растворителях*

Форму II превратили в форму I в ацетонитриле, этаноле и IPA соответственно, как описано в таблице 13.

Таблица 13. Превращение Формы II в Форму I в различных растворителях

| ОР# | Форма II | Растворитель<br>(мл) | Результат |
|-----|----------|----------------------|-----------|
| 1   | 18 мг    | MeCN (0,7)           | Форма I   |
| 2   | 18 мг    | IPA (0,7 )           | Форма I   |
| 3   | 18 мг    | EtOH (0,7)           | Форма I   |

### Пример 8

#### Приготовление и характеристика Формы II

Около 3 мл насыщенного раствора Формы I в DCM выпаривали на воздухе без перемешивания при  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  с получением твердого вещества, которое характеризовали XRPD, DSC и TGA как Форму II.

**Таблица 14. Пиковые данные XRPD для Формы II**

| 2-Theta | Высота | I%   |
|---------|--------|------|
| 6,8     | 3218   | 100  |
| 8,0     | 46     | 1,4  |
| 9,5     | 412    | 12,8 |
| 12,8    | 134    | 4,2  |
| 13,3    | 118    | 3,7  |
| 16,3    | 102    | 3,2  |
| 17,5    | 53     | 1,6  |
| 19,0    | 134    | 4,2  |
| 19,4    | 63     | 2    |
| 20,5    | 115    | 3,6  |
| 22,6    | 382    | 11,9 |
| 25,8    | 505    | 15,7 |
| 26,2    | 679    | 21,1 |
| 27,4    | 247    | 7,7  |
| 29,4    | 63     | 2    |

Форма II демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пик эндотермы при температуре около  $276^\circ\text{C}$ . Фиг. 5 показывает термограмму ДСК Формы II. Фиг. 6 показывает термограмму TGA Формы II.

### Пример 9

#### Приготовление и характеристика Формы II-а

Около 3 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в DCM выпаривали на воздухе без перемешивания при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  с получением твердого вещества, которое характеризовали XRPD, DSC и TGA как Форму II-а.

**Таблица 15. Пиковые данные XRPD для Формы II-а**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 4,6    | 43     | 2,5  |
| 6,9    | 1742   | 100  |
| 9,4    | 751    | 43,1 |
| 10,1   | 53     | 3    |
| 12,9   | 197    | 11,3 |
| 13,3   | 246    | 14,1 |
| 14,5   | 115    | 6,6  |
| 15,1   | 131    | 7,5  |
| 16,3   | 391    | 22,4 |
| 17,5   | 265    | 15,2 |
| 19,0   | 221    | 12,7 |
| 19,9   | 449    | 25,8 |
| 22,0   | 196    | 11,3 |
| 22,5   | 577    | 33,1 |
| 24,3   | 116    | 6,7  |
| 26,1   | 977    | 56,1 |
| 27,4   | 260    | 14,9 |
| 30,6   | 106    | 6,1  |
| 36,6   | 75     | 4,3  |

Форма II-а показывает термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 275 °С. Фиг. 8 представляет термограмму DSC Формы IIа. Фиг. 9 показывает термограмму TGA Формы IIа.

#### **Пример 10**

##### **Получение и характеристика Формы III**

около к 5 мл мутного раствора Формы I Соединения 1, приготовленных в 1,4-диоксане, добавляли около 20 мг Соединения 1, Формы I с последующим перемешиванием при 25±1°С в течение 2 дней, из которых супернатант удаляли центрифугированием. Твердое вещество анализировали с помощью XRPD как Форму III.

**Таблица 16. Пиковые данные XRPD для Формы III**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 3,5    | 532    | 50,1 |
| 6,7    | 151    | 14,2 |
| 7,4    | 37     | 3,5  |



|      |      |      |
|------|------|------|
| 8,5  | 203  | 19,1 |
| 9,3  | 56   | 5,3  |
| 9,9  | 113  | 10,7 |
| 10,7 | 109  | 10,3 |
| 11,3 | 38   | 3,6  |
| 13,9 | 627  | 59,1 |
| 15,0 | 388  | 36,6 |
| 15,3 | 493  | 46,5 |
| 16,0 | 170  | 16   |
| 16,8 | 366  | 34,5 |
| 18,6 | 1061 | 100  |
| 19,3 | 209  | 19,7 |
| 20,5 | 104  | 9,8  |
| 21,5 | 478  | 45,1 |
| 22,1 | 98   | 9,2  |
| 22,9 | 253  | 23,8 |
| 23,4 | 193  | 18,2 |
| 24,2 | 392  | 36,9 |
| 25,2 | 58   | 5,5  |
| 25,9 | 257  | 24,2 |
| 26,5 | 107  | 10,1 |
| 27,6 | 71   | 6,7  |
| 28,2 | 115  | 10,8 |
| 29,3 | 136  | 12,8 |
| 30,2 | 96   | 9    |
| 30,9 | 60   | 5,7  |
| 31,2 | 62   | 5,8  |
| 32,5 | 60   | 5,7  |
| 33,1 | 73   | 6,9  |
| 34,4 | 54   | 5,1  |
| 36,1 | 60   | 5,7  |
| 41,0 | 70   | 6,6  |
| 42,7 | 42   | 4    |

|      |    |     |
|------|----|-----|
| 43,2 | 36 | 3,4 |
|------|----|-----|

Форма III показывает термограмму ДСК, имеющую пики эндотермы при температурах около 101 °С, около 204 °С и около 276 °С. Фиг. 11 показывает термограмму ДСК Формы III. Фиг. 12 показывает термограмму TGA Формы III.

### Пример 11

#### Приготовление и характеристика Формы IV

К около 5 мл насыщенных или непрозрачных растворов Формы I Соединения 1, приготовленных в 1,4-диоксане, добавляли около 20 мг Соединения 1, Формы I с последующим перемешиванием при 25±1°С в течение 6 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму IV.

**Таблица 17. Пиковые данные XRPD для Формы IV**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 5,8    | 83     | 2,2  |
| 10,1   | 1486   | 39,4 |
| 11,5   | 374    | 9,9  |
| 13,0   | 1078   | 28,6 |
| 14,0   | 2326   | 61,6 |
| 14,8   | 426    | 11,3 |
| 15,6   | 1027   | 27,2 |
| 17,3   | 928    | 24,6 |
| 18,4   | 2315   | 61,3 |
| 20,2   | 567    | 15   |
| 21,0   | 162    | 4,3  |
| 21,4   | 523    | 13,9 |
| 22,2   | 3642   | 96,5 |
| 22,7   | 1261   | 33,4 |
| 23,5   | 225    | 6    |
| 24,3   | 3775   | 100  |
| 26,4   | 2703   | 71,6 |
| 26,8   | 1150   | 30,5 |
| 28,0   | 515    | 13,6 |
| 29,3   | 140    | 3,7  |
| 30,0   | 322    | 8,5  |
| 30,5   | 471    | 12,5 |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 32,1 | 233 | 6,2  |
| 32,7 | 326 | 8,6  |
| 34,0 | 726 | 19,2 |
| 34,6 | 218 | 5,8  |
| 36,1 | 305 | 8,1  |
| 37,9 | 506 | 13,4 |
| 39,6 | 323 | 8,6  |
| 40,6 | 106 | 2,8  |
| 41,4 | 81  | 2,1  |
| 43,6 | 183 | 4,8  |
| 44,1 | 126 | 3,3  |

Форма IV показывает термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 109 °С, около 203 °С и около 278 °С. Фиг. 14 показывает термограмму ДСК Формы IV. Фиг. 15 показывает термограмму TGA Формы IV.

### Пример 12

#### Приготовление и характеристика Формы V

Насыщенный раствор Формы I Соединения 1 помещали в вытяжной шкаф на более чем 30 дней с получением кристаллического твердого вещества, которое фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Формы V.

**Таблица 18. Пиковые данные XRPD для Формы V**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 6,7    | 833    | 1,3  |
| 7,4    | 64827  | 100  |
| 9,5    | 70     | 0,1  |
| 10,9   | 518    | 0,8  |
| 11,5   | 823    | 1,3  |
| 12,4   | 104    | 0,2  |
| 13,8   | 761    | 1,2  |
| 14,8   | 17728  | 27,3 |
| 15,3   | 750    | 1,2  |
| 16,1   | 243    | 0,4  |
| 17,0   | 268    | 0,4  |
| 17,4   | 850    | 1,3  |
| 18,2   | 140    | 0,2  |

|      |       |      |
|------|-------|------|
| 19,2 | 226   | 0,3  |
| 20,2 | 219   | 0,3  |
| 20,5 | 840   | 1,3  |
| 21,3 | 2445  | 3,8  |
| 22,0 | 1989  | 3,1  |
| 22,3 | 11335 | 17,5 |
| 23,2 | 478   | 0,7  |
| 23,9 | 313   | 0,5  |
| 24,2 | 148   | 0,2  |
| 25,9 | 331   | 0,5  |
| 26,3 | 217   | 0,3  |
| 26,7 | 649   | 1    |
| 27,2 | 195   | 0,3  |
| 28,1 | 331   | 0,5  |
| 29,2 | 690   | 1,1  |
| 30,0 | 88    | 0,1  |
| 30,4 | 94    | 0,1  |
| 31,6 | 137   | 0,2  |
| 33,1 | 219   | 0,3  |
| 34,4 | 87    | 0,1  |
| 35,2 | 91    | 0,1  |
| 36,8 | 184   | 0,3  |
| 37,6 | 829   | 1,3  |
| 42,9 | 219   | 0,3  |

Форма V показывает термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 91 °С, около 203 °С и около 276 °С. Фиг. 17 показывает термограмму DSC Формы V.

### **Пример 13**

#### **Приготовление и характеристика Формы VI**

К около 5 мл насыщенных или мутных растворов Формы I Соединения 1, приготовленных в метаноле, добавляли около 20 мг Соединения 1, Формы I, с последующим перемешиванием при 25±1°С в течение 3 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму VI.

#### **Таблица 19. Пиковые данные XRPD для Формы VI**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 7,8    | 102    | 10,3 |
| 9,1    | 757    | 76,6 |
| 9,5    | 388    | 39,3 |
| 10,2   | 230    | 23,3 |
| 11,4   | 279    | 28,2 |
| 12,1   | 278    | 28,1 |
| 12,6   | 106    | 10,7 |
| 13,4   | 188    | 19   |
| 14,4   | 464    | 47   |
| 15,9   | 234    | 23,7 |
| 17,6   | 514    | 52   |
| 18,6   | 458    | 46,4 |
| 19,2   | 324    | 32,8 |
| 19,9   | 443    | 44,8 |
| 20,4   | 77     | 7,8  |
| 21,0   | 75     | 7,6  |
| 22,3   | 716    | 72,5 |
| 22,7   | 265    | 26,8 |
| 23,4   | 66     | 6,7  |
| 24,1   | 83     | 8,4  |
| 25,4   | 536    | 54,3 |
| 26,2   | 988    | 100  |
| 27,5   | 207    | 21   |
| 29,1   | 136    | 13,8 |
| 31,1   | 67     | 6,8  |
| 36,6   | 64     | 6,5  |

Форма VI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 275 °С. Фиг. 19 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы VI. Фиг. 20 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы VI.

#### **Пример 14**

##### **Приготовление и характеристика Формы VII**

около к 5 мл насыщенных или непрозрачных растворов Формы I Соединения 1, приготовленных в метилизобутилкетоне, добавляли около 20 мг Соединения 1, Формы I с

последующим перемешиванием при  $25\pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму VII.

**Таблица 20. Пиковые данные XRPD для Формы VII**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 8,2    | 116    | 15,1 |
| 9,8    | 768    | 100  |
| 12,3   | 96     | 12,5 |
| 15,4   | 519    | 67,6 |
| 16,0   | 84     | 10,9 |
| 16,2   | 132    | 17,2 |
| 17,4   | 93     | 12,1 |
| 17,9   | 223    | 29   |
| 18,8   | 375    | 48,8 |
| 19,6   | 554    | 72,1 |
| 20,1   | 357    | 46,5 |
| 21,1   | 266    | 34,6 |
| 22,3   | 191    | 24,9 |
| 22,8   | 127    | 16,5 |
| 23,1   | 130    | 16,9 |
| 23,7   | 112    | 14,6 |
| 24,3   | 236    | 30,7 |
| 25,5   | 139    | 18,1 |
| 26,7   | 74     | 9,6  |
| 27,6   | 48     | 6,3  |
| 29,3   | 62     | 8,1  |
| 29,7   | 67     | 8,7  |
| 30,5   | 40     | 5,2  |
| 32,1   | 37     | 4,8  |
| 35,9   | 32     | 4,2  |
| 38,6   | 58     | 7,6  |
| 42,1   | 56     | 7,3  |

Форма VII показывает термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около  $88^\circ\text{C}$ , около  $201^\circ\text{C}$  и около  $276^\circ\text{C}$ . Фиг. 22 показывает термограмму DSC Формы VII. Фиг. 23 показывает термограмму TGA Формы VII.

**Пример 15****Приготовление и характеристика Формы VIII**

К около 5 мл мутных растворов Формы I Соединения 1, полученных в ацетоне, добавляли около 20 мг Соединения 1, Формы I, с последующим перемешиванием при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму VIII.

**Таблица 21. Пиковые данные XRPD для Формы VIII**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 9,1    | 953    | 39,6 |
| 9,9    | 196    | 8,1  |
| 15,2   | 409    | 17   |
| 16,7   | 650    | 27   |
| 18,2   | 2409   | 100  |
| 18,6   | 589    | 24,4 |
| 20,2   | 2079   | 86,3 |
| 21,4   | 196    | 8,1  |
| 22,5   | 768    | 31,9 |
| 23,8   | 64     | 2,7  |
| 24,6   | 701    | 29,1 |
| 25,4   | 83     | 3,4  |
| 26,8   | 376    | 15,6 |
| 27,5   | 123    | 5,1  |
| 29,8   | 376    | 15,6 |
| 30,6   | 64     | 2,7  |
| 31,4   | 239    | 9,9  |
| 32,0   | 61     | 2,5  |
| 34,8   | 87     | 3,6  |
| 35,9   | 162    | 6,7  |
| 40,0   | 50     | 2,1  |

Форма VIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около  $201^\circ\text{C}$  и около  $277^\circ\text{C}$ . Фиг. 25 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы VIII. Фиг. 26 показывает термограмму TGA Соединения 1, Формы VIII.

**Пример 16****Приготовление и характеристика Формы VIII-а**

К около 5 мл мутных растворов Формы I Соединения 1, полученных в метилэтилкетоне, добавляли около 30 мг Соединения 1, Формы I с последующим перемешиванием при  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 2 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму VIII-а.

**Таблица 22. Пиковые данные XRPD для Формы VIII-а**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 7,7    | 104    | 1,7  |
| 8,9    | 1887   | 30,7 |
| 9,7    | 311    | 5,1  |
| 14,6   | 346    | 5,6  |
| 15,0   | 492    | 8    |
| 15,5   | 230    | 3,7  |
| 16,2   | 1484   | 24,1 |
| 18,0   | 6145   | 100  |
| 18,4   | 1644   | 26,8 |
| 19,3   | 291    | 4,7  |
| 19,9   | 6032   | 98,2 |
| 21,1   | 1654   | 26,9 |
| 22,0   | 2276   | 37   |
| 22,9   | 144    | 2,3  |
| 23,5   | 804    | 13,1 |
| 24,1   | 1923   | 31,3 |
| 24,3   | 1489   | 24,2 |
| 25,3   | 429    | 7    |
| 25,8   | 202    | 3,3  |
| 26,3   | 846    | 13,8 |
| 27,1   | 516    | 8,4  |
| 28,0   | 144    | 2,3  |
| 28,5   | 100    | 1,6  |
| 29,1   | 317    | 5,2  |
| 29,5   | 1196   | 19,5 |
| 30,2   | 84     | 1,4  |
| 30,9   | 570    | 9,3  |
| 31,3   | 541    | 8,8  |



|      |     |      |
|------|-----|------|
| 31,6 | 271 | 4,4  |
| 32,1 | 90  | 1,5  |
| 32,6 | 439 | 7,1  |
| 34,1 | 187 | 3    |
| 35,5 | 643 | 10,5 |
| 36,1 | 172 | 2,8  |
| 36,9 | 143 | 2,3  |
| 38,0 | 187 | 3    |
| 39,4 | 276 | 4,5  |
| 40,4 | 82  | 1,3  |
| 41,0 | 116 | 1,9  |
| 42,1 | 181 | 2,9  |
| 42,7 | 92  | 1,5  |

### Пример 17

#### Получение и характеристика Формы IX

К около 5 мл мутных растворов Формы I Соединения 1, полученных в МТВЕ, добавляли около 20 мг Соединения 1, Формы I, с последующим перемешиванием при  $25\pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму IX.

**Таблица 23. Пиковые данные XRPD для Формы IX**

| 2-Theta | Высота | I%   |
|---------|--------|------|
| 8,5     | 424    | 31   |
| 9,2     | 982    | 71,8 |
| 12,1    | 521    | 38,1 |
| 13,9    | 304    | 22,2 |
| 14,6    | 813    | 59,5 |
| 15,6    | 692    | 50,6 |
| 16,8    | 361    | 26,4 |
| 18,6    | 893    | 65,3 |
| 19,3    | 413    | 30,2 |
| 22,4    | 1188   | 86,9 |
| 22,9    | 1367   | 100  |
| 24,6    | 528    | 38,6 |
| 26,1    | 107    | 7,8  |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 29,4 | 259 | 18,9 |
| 30,1 | 98  | 7,2  |
| 31,4 | 339 | 24,8 |
| 32,8 | 62  | 4,5  |
| 35,7 | 67  | 4,9  |

Форма IX демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и около 276 °С. Фиг. 29 показывает термограмму DSC Формы IX. Фиг. 30 показывает термограмму TGA Формы IX.

### Пример 18

#### Приготовление и характеристика Формы X

около к 5 мл мутных растворов Формы I Соединения 1, приготовленных в этилацетате, добавляли около 20 мг Соединения 1, Формы I с последующим перемешиванием при  $25\pm 1^\circ\text{C}$  в течение 3 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму X.

**Таблица 24. Пиковые данные XRPD для Формы X**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 4,9    | 113    | 9,6  |
| 10,1   | 971    | 82,7 |
| 11,3   | 167    | 14,2 |
| 12,3   | 95     | 8,1  |
| 13,7   | 63     | 5,4  |
| 14,6   | 696    | 59,3 |
| 15,4   | 603    | 51,4 |
| 15,7   | 1174   | 100  |
| 17,2   | 186    | 15,8 |
| 18,1   | 974    | 83   |
| 19,5   | 245    | 20,9 |
| 20,0   | 637    | 54,3 |
| 22,3   | 912    | 77,7 |
| 23,8   | 234    | 19,9 |
| 25,3   | 370    | 31,5 |
| 25,7   | 495    | 42,2 |
| 26,3   | 579    | 49,3 |
| 30,3   | 56     | 4,8  |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 30,9 | 56  | 4,8  |
| 32,0 | 128 | 10,9 |
| 34,4 | 101 | 8,6  |
| 37,8 | 46  | 3,9  |

Форма X демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 202°C и около 276 °C. Фиг. 32 показывает термограмму DSC Формы X. Фиг. 33 показывает термограмму TGA Формы X.

### Пример 19

#### Приготовление и характеристика Формы XI

около к 5 мл мутных растворов Формы I Соединения 1, приготовленных в этилформиате, добавляли около 20 мг Соединения 1, Формы I с последующим перемешиванием при 25±1°C в течение 3 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму XI

**Таблица 25. Пиковые данные XRPD для Формы XI**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 3,9    | 381    | 42,9 |
| 4,3    | 231    | 26   |
| 7,5    | 548    | 61,6 |
| 8,6    | 70     | 7,9  |
| 11,8   | 70     | 7,9  |
| 13,0   | 889    | 100  |
| 13,7   | 167    | 18,8 |
| 15,0   | 156    | 17,5 |
| 16,5   | 104    | 11,7 |
| 17,3   | 377    | 42,4 |
| 19,1   | 207    | 23,3 |
| 19,9   | 340    | 38,2 |
| 21,4   | 557    | 62,7 |
| 22,2   | 117    | 13,2 |
| 22,8   | 442    | 49,7 |
| 23,7   | 86     | 9,7  |
| 24,6   | 68     | 7,6  |
| 25,2   | 646    | 72,7 |
| 26,2   | 418    | 47   |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 26,9 | 255 | 28,7 |
| 27,7 | 178 | 20   |
| 29,4 | 131 | 14,7 |
| 30,3 | 115 | 12,9 |
| 31,0 | 83  | 9,3  |
| 31,5 | 66  | 7,4  |
| 33,3 | 125 | 14,1 |
| 33,9 | 67  | 7,5  |
| 35,7 | 78  | 8,8  |
| 37,4 | 54  | 6,1  |
| 40,3 | 59  | 6,6  |
| 42,6 | 56  | 6,3  |

Форма XI демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 141°C и около 279 °С. Фиг. 35 показывает термограмму ДСК Формы XI. Фиг. 36 показывает термограмму TGA Формы XI.

#### **Пример 20**

#### **Приготовление и характеристика Формы XII**

К около 5 мл непрозрачных растворов Формы I Соединения 1, приготовленных в 1,4-диоксане, добавляли около 30 мг Соединения 1, Формы I с последующим перемешиванием при 50±1°C в течение 2 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму XII.

**Таблица 26. Пиковые данные XRPD для Формы XII**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 3,9    | 151    | 12,4 |
| 7,5    | 161    | 13,3 |
| 9,8    | 199    | 16,4 |
| 11,5   | 112    | 9,2  |
| 12,9   | 233    | 19,2 |
| 14,1   | 721    | 59,4 |
| 14,9   | 87     | 7,2  |
| 17,3   | 391    | 32,2 |
| 18,3   | 797    | 65,7 |
| 20,5   | 128    | 10,6 |
| 22,1   | 1213   | 100  |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 22,7 | 719 | 59,3 |
| 23,6 | 140 | 11,5 |
| 24,3 | 408 | 33,6 |
| 26,3 | 844 | 69,6 |
| 26,9 | 178 | 14,7 |
| 28,3 | 69  | 5,7  |
| 30,5 | 138 | 11,4 |
| 32,6 | 71  | 5,9  |
| 34,1 | 154 | 12,7 |
| 36,3 | 89  | 7,3  |
| 37,8 | 119 | 9,8  |
| 39,5 | 70  | 5,8  |

Форма XII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 105°C и около 276 °C. Фиг. 38 показывает термограмму ДСК Формы XII. Фиг. 39 показывает термограмму TGA Формы XII.

#### **Пример 21**

#### **Приготовление и характеристика Формы XIII**

около к 5 мл мутных растворов Формы I Соединения 1, приготовленных в ТГФ, добавляли около 30 мг Соединения 1, Формы I с последующим перемешиванием при 50±1°C в течение 2 дней, которые фильтровали и анализировали с помощью XRPD в виде Формы XIII.

**Таблица 27. Пиковые данные XRPD для Формы XIII**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 4,0    | 162    | 11,3 |
| 7,7    | 1438   | 100  |
| 10,9   | 166    | 11,5 |
| 11,6   | 175    | 12,2 |
| 14,2   | 302    | 21   |
| 15,2   | 629    | 43,7 |
| 15,7   | 1150   | 80   |
| 16,6   | 78     | 5,4  |
| 17,8   | 368    | 25,6 |
| 19,0   | 424    | 29,5 |
| 21,9   | 922    | 64,1 |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 22,2 | 436  | 30,3 |
| 23,1 | 1034 | 71,9 |
| 25,6 | 595  | 41,4 |
| 26,1 | 1333 | 92,7 |
| 31,6 | 89   | 6,2  |
| 34,8 | 80   | 5,6  |
| 37,0 | 143  | 9,9  |

Форма XIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. Фиг. 41 показывает термограмму ДСК Формы XIII. Фиг. 42 показывает термограмму TGA Формы XIII.

### Пример 22

#### Приготовление и характеристика Формы XIII-а

Около 10 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в ТГФ, приготовленного при 35 °С, гасили до температуры около -20°С и выдерживали при температуре в течение 3 часов с получением тонкой суспензии, которую фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму XIII-а.

**Таблица 28. Пиковые данные XRPD для Формы XIII-а**

| 2-Theta | Высота | I%   |
|---------|--------|------|
| 3,6     | 132    | 4,8  |
| 6,9     | 1047   | 38,2 |
| 7,7     | 2739   | 100  |
| 8,3     | 289    | 10,6 |
| 9,5     | 156    | 5,7  |
| 10,4    | 760    | 27,7 |
| 10,9    | 208    | 7,6  |
| 11,4    | 169    | 6,2  |
| 12,1    | 259    | 9,5  |
| 14,4    | 241    | 8,8  |
| 15,2    | 864    | 31,5 |
| 17,3    | 223    | 8,1  |
| 18,6    | 425    | 15,5 |
| 19,7    | 565    | 20,6 |
| 20,1    | 177    | 6,5  |
| 20,6    | 113    | 4,1  |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 21,5 | 687 | 25,1 |
| 22,3 | 297 | 10,8 |
| 22,6 | 562 | 20,5 |
| 23,0 | 459 | 16,8 |
| 25,5 | 541 | 19,8 |
| 26,2 | 942 | 34,4 |
| 27,5 | 233 | 8,5  |
| 28,3 | 160 | 5,8  |
| 31,2 | 88  | 3,2  |

Форма XIII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 75 °С и около 276 °С. Фиг. 44 показывает термограмму DSC Формы XIIIa.

### Пример 23

#### Приготовление и характеристика Формы XIV

Приблизительно 2,0 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в ДМФ выпаривали на воздухе без перемешивания при 25±1 °С, и полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD как Форму XV.

**Таблица 29. Пиковые данные XRPD для Формы XIV**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 7,0    | 722    | 84,5 |
| 8,6    | 175    | 20,5 |
| 9,2    | 179    | 21   |
| 9,6    | 249    | 29,2 |
| 10,3   | 241    | 28,2 |
| 11,5   | 218    | 25,5 |
| 12,2   | 173    | 20,3 |
| 12,8   | 79     | 9,3  |
| 13,5   | 62     | 7,3  |
| 14,1   | 854    | 100  |
| 14,5   | 289    | 33,8 |
| 16,1   | 488    | 57,1 |
| 16,8   | 55     | 6,4  |
| 17,6   | 246    | 28,8 |
| 18,3   | 240    | 28,1 |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 18,7 | 198 | 23,2 |
| 19,3 | 283 | 33,1 |
| 20,0 | 805 | 94,3 |
| 20,9 | 136 | 15,9 |
| 22,0 | 661 | 77,4 |
| 22,3 | 407 | 47,7 |
| 22,9 | 339 | 39,7 |
| 23,6 | 123 | 14,4 |
| 24,0 | 70  | 8,2  |
| 25,8 | 774 | 90,6 |
| 26,2 | 365 | 42,7 |
| 27,5 | 97  | 11,4 |
| 29,0 | 106 | 12,4 |
| 30,2 | 66  | 7,7  |
| 33,2 | 45  | 5,3  |
| 34,7 | 90  | 10,5 |
| 36,7 | 47  | 5,5  |

Форма XIV показывает термограмму ДСК, имеющую пики эндотермы при температурах около 78 °С, около 118°С и около 277 °С. Фиг. 46 показывает термограмму ДСК Формы XIV. Фиг. 47 показывает термограмму TGA Формы XIV.

#### **Пример 24**

#### **Приготовление и характеристика Формы XV**

Приблизительно 2,0 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в ДМСО выпаривали на воздухе без перемешивания при 25±1 °С, и полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD как Форму XV.

**Таблица 30. Пиковые данные XRPD для Формы XV**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 3,9    | 120    | 8,1  |
| 8,9    | 172    | 11,6 |
| 9,2    | 419    | 28,2 |
| 14,3   | 59     | 4    |
| 15,2   | 59     | 4    |
| 15,6   | 279    | 18,8 |
| 16,6   | 183    | 12,3 |



|      |      |      |
|------|------|------|
| 18,5 | 1485 | 100  |
| 19,8 | 74   | 5    |
| 20,3 | 294  | 19,8 |
| 21,1 | 122  | 8,2  |
| 21,4 | 470  | 31,6 |
| 21,8 | 289  | 19,5 |
| 22,4 | 1467 | 98,8 |
| 23,2 | 86   | 5,8  |
| 23,8 | 133  | 9    |
| 24,5 | 221  | 14,9 |
| 24,9 | 220  | 14,8 |
| 25,5 | 129  | 8,7  |
| 25,8 | 218  | 14,7 |
| 27,2 | 136  | 9,2  |
| 28,0 | 97   | 6,5  |
| 29,4 | 129  | 8,7  |
| 30,0 | 320  | 21,5 |
| 31,1 | 339  | 22,8 |
| 31,9 | 267  | 18   |
| 32,4 | 208  | 14   |
| 33,2 | 342  | 23   |
| 33,7 | 135  | 9,1  |
| 35,1 | 93   | 6,3  |
| 36,0 | 55   | 3,7  |
| 36,7 | 109  | 7,3  |
| 37,2 | 70   | 4,7  |
| 38,7 | 83   | 5,6  |
| 40,0 | 56   | 3,8  |
| 42,8 | 160  | 10,8 |
| 43,1 | 126  | 8,5  |

Форма XV демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пики эндотермы при температурах около 119°C и около 276 °С. Фиг. 49 показывает термограмму ДСК Формы XV. Фиг. 50 показывает термограмму TGA Формы XV.

**Пример 25****Приготовление и характеристика Формы XVI**

Приблизительно 4,0 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в ТГФ выпаривали на воздухе без перемешивания при  $50 \pm 1$  °С, и полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD как Форму XVI.

**Таблица 31. Пиковые данные XRPD для Формы XVI**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 6,8    | 907    | 68,7 |
| 9,4    | 327    | 24,8 |
| 10,1   | 170    | 12,9 |
| 10,7   | 440    | 33,3 |
| 11,4   | 169    | 12,8 |
| 12,1   | 143    | 10,8 |
| 12,8   | 66     | 5    |
| 13,3   | 62     | 4,7  |
| 14,0   | 758    | 57,4 |
| 14,9   | 1320   | 100  |
| 16,0   | 364    | 27,6 |
| 17,5   | 277    | 21   |
| 18,2   | 150    | 11,4 |
| 18,5   | 209    | 15,8 |
| 19,2   | 222    | 16,8 |
| 19,9   | 951    | 72   |
| 20,9   | 218    | 16,5 |
| 22,2   | 691    | 52,3 |
| 22,7   | 168    | 12,7 |
| 23,5   | 335    | 25,4 |
| 24,5   | 276    | 20,9 |
| 25,4   | 338    | 25,6 |
| 25,7   | 573    | 43,4 |
| 26,1   | 529    | 40,1 |
| 27,3   | 241    | 18,3 |
| 29,0   | 72     | 5,5  |
| 30,2   | 603    | 45,7 |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 32,5 | 49  | 3,7  |
| 36,6 | 168 | 12,7 |

Форма XVI демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. Фиг. 52 показывает термограмму ДСК Формы XVI. Фиг. 53 показывает термограмму TGA Формы XVI.

### Пример 26

#### Приготовление и характеристика Формы XVII

Приблизительно 2,0 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в ДМСО выпаривали на воздухе без перемешивания при 50±1 °С, и полученное твердое вещество анализировали с помощью XRPD как Форму XVII.

**Таблица 32. Пиковые данные XRPD для Формы XVII**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 3,8    | 135    | 0,6  |
| 7,9    | 96     | 0,4  |
| 8,8    | 52     | 0,2  |
| 10,1   | 57     | 0,3  |
| 14,1   | 86     | 0,4  |
| 15,7   | 3210   | 14,8 |
| 15,9   | 179    | 0,8  |
| 16,2   | 178    | 0,8  |
| 16,5   | 240    | 1,1  |
| 18,1   | 2253   | 10,4 |
| 18,4   | 21691  | 100  |
| 18,8   | 292    | 1,3  |
| 20,1   | 304    | 1,4  |
| 21,0   | 52     | 0,2  |
| 21,7   | 817    | 3,8  |
| 22,3   | 117    | 0,5  |
| 24,0   | 153    | 0,7  |
| 24,5   | 736    | 3,4  |
| 24,8   | 56     | 0,3  |
| 25,6   | 147    | 0,7  |
| 28,4   | 107    | 0,5  |
| 29,3   | 339    | 1,6  |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 29,9 | 148  | 0,7  |
| 30,1 | 95   | 0,4  |
| 31,7 | 81   | 0,4  |
| 32,2 | 3360 | 15,5 |
| 32,5 | 259  | 1,2  |
| 33,0 | 61   | 0,3  |
| 33,5 | 75   | 0,3  |
| 34,9 | 270  | 1,2  |
| 35,8 | 88   | 0,4  |
| 36,4 | 59   | 0,3  |
| 37,0 | 174  | 0,8  |
| 38,7 | 286  | 1,3  |
| 39,7 | 276  | 1,3  |
| 40,7 | 185  | 0,9  |
| 41,9 | 242  | 1,1  |
| 43,2 | 46   | 0,2  |

Форма XVII демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пики эндотермы при температурах около 119°C и около 276 °С. Фиг. 55 показывает термограмму ДСК Формы XVII. Фиг. 56 показывает термограмму TGA Формы XVII.

#### **Пример 27**

#### **Приготовление и характеристика Формы XVIII**

около к 1 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1, приготовленного в хлороформе, добавляли 3,0 мл гексана с получением суспензии, которую фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму XVIII.

**Таблица 33. Пиковые данные XRPD для Формы XVIII**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 6,8    | 958    | 17,2 |
| 9,4    | 5580   | 100  |
| 10,3   | 985    | 17,7 |
| 11,9   | 1397   | 25   |
| 12,6   | 792    | 14,2 |
| 13,4   | 798    | 14,3 |
| 13,9   | 389    | 7    |
| 14,6   | 3188   | 57,1 |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 16,2 | 1820 | 32,6 |
| 17,5 | 1759 | 31,5 |
| 18,3 | 939  | 16,8 |
| 18,8 | 3352 | 60,1 |
| 19,7 | 288  | 5,2  |
| 20,8 | 744  | 13,3 |
| 21,4 | 545  | 9,8  |
| 22,3 | 2328 | 41,7 |
| 22,7 | 3594 | 64,4 |
| 23,6 | 360  | 6,5  |
| 24,0 | 557  | 10   |
| 24,6 | 73   | 1,3  |
| 25,4 | 1582 | 28,4 |
| 26,0 | 506  | 9,1  |
| 26,6 | 1676 | 30   |
| 27,0 | 101  | 1,8  |
| 27,9 | 219  | 3,9  |
| 28,5 | 303  | 5,4  |
| 29,4 | 671  | 12   |
| 29,9 | 447  | 8    |
| 30,8 | 626  | 11,2 |
| 31,5 | 136  | 2,4  |
| 33,4 | 157  | 2,8  |
| 33,7 | 232  | 4,2  |
| 34,4 | 116  | 2,1  |
| 34,8 | 77   | 1,4  |
| 36,1 | 594  | 10,6 |
| 36,8 | 108  | 1,9  |
| 38,0 | 154  | 2,8  |
| 38,2 | 269  | 4,8  |
| 40,4 | 141  | 2,5  |
| 40,9 | 81   | 1,5  |
| 41,4 | 91   | 1,6  |

|      |     |     |
|------|-----|-----|
| 42,0 | 77  | 1,4 |
| 42,6 | 91  | 1,6 |
| 43,0 | 98  | 1,8 |
| 44,0 | 126 | 2,3 |

Форма XVIII демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. Фиг. 58 показывает термограмму ДСК Формы XVIII. Фиг. 59 показывает термограмму TGA Формы XVIII.

### **Пример 28**

#### **Приготовление и характеристика Формы XIX**

около к 0,5 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1, приготовленного в ДХМ, добавляли 5,0 мл метанола с получением суспензии, которую фильтровали и анализировали с помощью XRPD как Форму XIX.

**Таблица 34. Пиковые данные XRPD для Формы XIX**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 3,9    | 188    | 4,2  |
| 4,7    | 44     | 1    |
| 6,7    | 986    | 22,1 |
| 8,5    | 83     | 1,9  |
| 9,4    | 459    | 10,3 |
| 10,0   | 1260   | 28,3 |
| 11,3   | 189    | 4,2  |
| 12,0   | 151    | 3,4  |
| 12,6   | 106    | 2,4  |
| 13,6   | 593    | 13,3 |
| 14,3   | 257    | 5,8  |
| 14,9   | 232    | 5,2  |
| 15,7   | 106    | 2,4  |
| 16,7   | 205    | 4,6  |
| 17,4   | 971    | 21,8 |
| 18,0   | 4459   | 100  |
| 19,4   | 186    | 4,2  |
| 20,2   | 1645   | 36,9 |
| 20,5   | 420    | 9,4  |
| 21,4   | 1036   | 23,2 |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 22,1 | 980 | 22   |
| 22,8 | 252 | 5,7  |
| 23,4 | 161 | 3,6  |
| 24,0 | 186 | 4,2  |
| 24,8 | 397 | 8,9  |
| 25,0 | 682 | 15,3 |
| 26,0 | 263 | 5,9  |
| 26,9 | 357 | 8    |
| 27,3 | 105 | 2,4  |
| 28,1 | 77  | 1,7  |
| 28,6 | 216 | 4,8  |
| 30,2 | 207 | 4,6  |
| 31,3 | 188 | 4,2  |
| 31,7 | 362 | 8,1  |
| 33,8 | 108 | 2,4  |
| 34,6 | 53  | 1,2  |
| 35,7 | 56  | 1,3  |
| 37,3 | 91  | 2    |
| 39,0 | 112 | 2,5  |
| 40,1 | 67  | 1,5  |
| 41,8 | 63  | 1,4  |
| 42,2 | 57  | 1,3  |

Форма XIX демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. Фиг. 61 показывает термограмму ДСК Формы XIX. Фиг. 62 показывает термограмму TGA Формы XIX.

#### **Пример 29**

#### **Приготовление и характеристика Формы XX**

К 4,0 мл МТВЕ добавляли 0,8 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1, приготовленного в дихлорметане, с получением суспензии, которую фильтровали и анализировали с помощью XRPD как XX.

**Таблица 35. Пиковые данные XRPD для Формы XX**

| 2-Тета | Высота | I%  |
|--------|--------|-----|
| 3,6    | 121    | 1,4 |
| 9,2    | 8874   | 100 |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 12,1 | 349  | 3,9  |
| 13,9 | 395  | 4,5  |
| 14,7 | 3145 | 35,4 |
| 15,6 | 1104 | 12,4 |
| 16,9 | 507  | 5,7  |
| 18,6 | 2044 | 23   |
| 19,4 | 187  | 2,1  |
| 21,1 | 84   | 0,9  |
| 22,3 | 1340 | 15,1 |
| 22,5 | 2189 | 24,7 |
| 23,0 | 5723 | 64,5 |
| 24,7 | 1414 | 15,9 |
| 25,5 | 232  | 2,6  |
| 26,1 | 140  | 1,6  |
| 28,3 | 66   | 0,7  |
| 29,5 | 1207 | 13,6 |
| 30,1 | 146  | 1,6  |
| 31,4 | 456  | 5,1  |
| 32,0 | 219  | 2,5  |
| 32,8 | 326  | 3,7  |
| 34,8 | 56   | 0,6  |
| 36,0 | 185  | 2,1  |
| 37,1 | 121  | 1,4  |
| 38,2 | 113  | 1,3  |
| 38,8 | 63   | 0,7  |
| 41,9 | 265  | 3    |

Форма XX показывает термограмму ДСК, имеющую пики эндотермы при температурах около 108 °С, около 202 °С и около 277 °С. Фиг. 64 показывает термограмму ДСК Формы XX. Фиг. 65 показывает термограмму TGA Формы XX.

### **Пример 30**

#### **Приготовление и характеристика Формы XXI**

К 4,0 мл толуола добавляли 0,8 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1, приготовленного в смеси дихлорметана, с получением суспензии, которую фильтровали и анализировали с помощью XRPD как XXI.



**Таблица 36. Пиковые данные XRPD для Формы XXI**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 3,9    | 150    | 5,9  |
| 6,5    | 158    | 6,3  |
| 6,9    | 116    | 4,6  |
| 9,2    | 81     | 3,2  |
| 10,3   | 2523   | 100  |
| 11,3   | 130    | 5,2  |
| 12,2   | 187    | 7,4  |
| 13,2   | 319    | 12,6 |
| 14,2   | 1367   | 54,2 |
| 17,5   | 439    | 17,4 |
| 19,4   | 379    | 15   |
| 20,7   | 1031   | 40,9 |
| 21,5   | 112    | 4,4  |
| 22,6   | 1331   | 52,8 |
| 24,2   | 2072   | 82,1 |
| 26,5   | 149    | 5,9  |
| 27,1   | 458    | 18,2 |
| 28,5   | 147    | 5,8  |
| 33,3   | 57     | 2,3  |
| 35,8   | 77     | 3,1  |
| 36,8   | 125    | 5    |
| 42,9   | 102    | 4    |

Форма XXI демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пики эндотермы при температурах около 201 °С и около 277 °С. Фиг. 67 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XXI.

### **Пример 31**

#### **Приготовление и характеристика Формы XXII**

К 4,0 мл метанола добавляли 0,8 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1, приготовленного в смеси дихлорметана и метанола (9:1), с получением суспензии, которую фильтровали и анализировали с помощью XRPD как XXII.

**Таблица 37. Пиковые данные XRPD для Формы XXII**

| 2-Тета | Высота | I% |
|--------|--------|----|
|--------|--------|----|

|      |      |      |
|------|------|------|
| 3,5  | 118  | 6,1  |
| 4,7  | 70   | 3,6  |
| 6,8  | 1950 | 100  |
| 7,9  | 59   | 3    |
| 9,4  | 861  | 44,2 |
| 10,1 | 553  | 28,4 |
| 11,4 | 533  | 27,3 |
| 12,1 | 407  | 20,9 |
| 12,6 | 152  | 7,8  |
| 13,3 | 230  | 11,8 |
| 14,3 | 571  | 29,3 |
| 15,8 | 301  | 15,4 |
| 17,5 | 620  | 31,8 |
| 18,0 | 229  | 11,7 |
| 18,5 | 620  | 31,8 |
| 19,2 | 399  | 20,5 |
| 19,8 | 521  | 26,7 |
| 20,3 | 154  | 7,9  |
| 20,9 | 97   | 5    |
| 22,2 | 874  | 44,8 |
| 22,6 | 291  | 14,9 |
| 23,5 | 71   | 3,6  |
| 24,0 | 93   | 4,8  |
| 25,3 | 599  | 30,7 |
| 26,1 | 1022 | 52,4 |
| 27,4 | 214  | 11   |
| 29,0 | 159  | 8,2  |
| 30,9 | 79   | 4,1  |
| 31,6 | 51   | 2,6  |
| 34,5 | 47   | 2,4  |
| 36,4 | 64   | 3,3  |
| 39,5 | 46   | 2,4  |
| 40,0 | 50   | 2,6  |

Форма XXII демонстрирует термограмму DSC, имеющую пик эндотермы при температуре около 276 °С. Фиг. 69 показывает термограмму DSC Соединения 1, Формы XXII.

### Пример 32

#### Приготовление и характеристика Формы XXIII

около 2 мл насыщенного раствора Формы I Соединения 1 в DCM гасили до температуры около -20°C и выдерживали при температуре в течение 3 часов с получением суспензии, которую фильтровали и анализировали с помощью XRPD в виде Формы XXIII.

**Таблица 38. Пиковые данные XRPD для Формы XXIII**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 6,7    | 251    | 2,9  |
| 8,7    | 59     | 0,7  |
| 12,0   | 6208   | 72,1 |
| 12,7   | 7944   | 92,2 |
| 13,2   | 817    | 9,5  |
| 14,3   | 714    | 8,3  |
| 16,4   | 360    | 4,2  |
| 17,3   | 214    | 2,5  |
| 18,9   | 1521   | 17,7 |
| 19,6   | 923    | 10,7 |
| 21,0   | 3317   | 38,5 |
| 22,7   | 520    | 6    |
| 24,9   | 2536   | 29,4 |
| 25,6   | 8613   | 100  |
| 26,5   | 311    | 3,6  |
| 28,7   | 293    | 3,4  |
| 29,6   | 78     | 0,9  |
| 30,7   | 193    | 2,2  |
| 31,1   | 187    | 2,2  |
| 34,5   | 72     | 0,8  |
| 35,4   | 90     | 1    |
| 36,4   | 150    | 1,7  |
| 37,6   | 145    | 1,7  |
| 39,9   | 84     | 1    |

|      |     |     |
|------|-----|-----|
| 42,8 | 104 | 1,2 |
| 43,7 | 217 | 2,5 |

Форма XXIII демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °С. Фиг. 71 показывает термограмму ДСК Формы XXIII. Фиг. 72 показывает термограмму TGA Формы XXIII.

### Пример 33

#### Приготовление и характеристика Формы XXIV

Приблизительно 3 мл насыщенных растворов Формы I Соединения 1 в DMF получали при температуре от 30°C до 50°C и медленно охлаждали до 25°C на бане с использованием запрограммированной циркуляционной бани. Образованный раствор нагревали до 50°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до 5°C в течение 2 часов. Этот процесс повторяли в течение 76 часов, и твердое вещество выделяли фильтрованием и анализировали с помощью XRPD как Форму XXIV.

**Таблица 39. Пиковые данные XRPD для Формы XXIV**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 8,6    | 1794   | 38,4 |
| 9,7    | 659    | 14,1 |
| 11,5   | 97     | 2,1  |
| 13,8   | 325    | 7    |
| 15,6   | 4674   | 100  |
| 16,1   | 102    | 2,2  |
| 16,5   | 95     | 2    |
| 17,4   | 566    | 12,1 |
| 18,1   | 1472   | 31,5 |
| 18,6   | 95     | 2    |
| 19,4   | 1000   | 21,4 |
| 20,4   | 2789   | 59,7 |
| 21,1   | 545    | 11,7 |
| 22,2   | 1511   | 32,3 |
| 22,9   | 3619   | 77,4 |
| 23,6   | 524    | 11,2 |
| 24,2   | 1442   | 30,9 |
| 24,9   | 488    | 10,4 |
| 25,5   | 1577   | 33,7 |
| 26,0   | 1382   | 29,6 |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 27,5 | 916  | 19,6 |
| 27,9 | 1312 | 28,1 |
| 28,7 | 874  | 18,7 |
| 29,1 | 179  | 3,8  |
| 29,8 | 658  | 14,1 |
| 30,7 | 359  | 7,7  |
| 31,0 | 402  | 8,6  |
| 32,8 | 153  | 3,3  |
| 33,5 | 435  | 9,3  |
| 34,3 | 464  | 9,9  |
| 35,3 | 490  | 10,5 |
| 36,0 | 361  | 7,7  |
| 36,4 | 237  | 5,1  |
| 38,1 | 82   | 1,8  |
| 38,9 | 189  | 4    |
| 39,3 | 218  | 4,7  |
| 40,3 | 141  | 3    |
| 40,6 | 230  | 4,9  |
| 41,4 | 225  | 4,8  |
| 43,1 | 248  | 5,3  |
| 43,9 | 210  | 4,5  |
| 44,2 | 131  | 2,8  |

Форма XXIV демонстрирует термограмму ДСК, имеющую пик эндотермы при температуре около 277 °С. Фиг. 74 показывает термограмму DSC Формы XXIV. Фиг. 75 показывает термограмму TGA Формы XXIV.

#### **Пример 34**

##### **Приготовление и характеристика Формы XXV**

Приблизительно 2 мл насыщенных растворов Формы I Соединения 1 в DMSO получали при температуре от 30°C до 50°C и медленно охлаждали до 25°C на бане с использованием запрограммированной циркуляционной бани. Образованный раствор нагревали до 50°C в течение 2 часов, а затем охлаждали до 5°C в течение 2 часов. Этот процесс повторяли в течение 76 часов, и твердое вещество выделяли фильтрованием и анализировали с помощью XRPD как Форму XXV.

**Таблица 40. Пиковые данные XRPD для Формы XXV**

| 2-Тета | Высота | I% |
|--------|--------|----|
|--------|--------|----|

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 16,6 | 190 | 22,7 |
| 18,4 | 837 | 100  |
| 20,4 | 374 | 44,7 |
| 21,7 | 181 | 21,6 |
| 22,4 | 572 | 68,3 |
| 24,4 | 423 | 50,5 |
| 24,9 | 300 | 35,8 |
| 25,7 | 149 | 17,8 |
| 26,6 | 60  | 7,2  |
| 27,1 | 166 | 19,8 |
| 29,9 | 331 | 39,5 |
| 31,1 | 142 | 17   |
| 31,9 | 162 | 19,4 |
| 32,4 | 108 | 12,9 |
| 33,3 | 130 | 15,5 |
| 33,8 | 67  | 8    |
| 35,2 | 67  | 8    |
| 35,8 | 203 | 24,3 |
| 36,8 | 108 | 12,9 |
| 38,9 | 202 | 24,1 |
| 41,9 | 116 | 13,9 |
| 42,7 | 157 | 18,8 |
| 43,1 | 105 | 12,5 |

Форма XXV демонстрирует термограмму DSC, имеющую пики эндотермы при температурах около 113°C и около 276 °С. Фиг. 77 показывает термограмму ДСК Формы XXV.

### **Пример 35**

#### **Приготовление и характеристика Формы XXVI**

Форму V сушили в вакууме при 50°C в течение 3 дней с получением формы XXVI.

**Таблица 41. Пиковые данные XRPD для Формы XXVI**

| 2-Тета | Высота | I%   |
|--------|--------|------|
| 6,8    | 1089   | 98,6 |
| 9,4    | 198    | 17,9 |
| 9,9    | 1104   | 100  |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 10,6 | 74  | 6,7  |
| 12,7 | 66  | 6    |
| 13,3 | 49  | 4,4  |
| 17,5 | 50  | 4,5  |
| 19,9 | 246 | 22,3 |
| 21,8 | 51  | 4,6  |
| 22,5 | 64  | 5,8  |
| 25,7 | 115 | 10,4 |
| 26,1 | 216 | 19,6 |
| 27,4 | 112 | 10,1 |
| 30,2 | 33  | 3    |
| 39,9 | 53  | 4,8  |

### **Пример 36**

#### **Получение и характеристика аморфного Соединения 1**

К около 5 мл мутных растворов Формы I Соединения 1, приготовленных в воде, добавляли около 30 мг Соединения 1, Формы I с последующим перемешиванием при  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 2 дней, которые фильтровали и определяли как аморфные с помощью XRPD.

### **Пример А**

#### **Ферментативный анализ FGFR**

Эффективность ингибитора Соединения 1 измеряли в ферментном анализе, который измеряет фосфорилирование пептида с использованием измерений FRET для обнаружения образования продукта. Соединение 1 серийно разводили в ДМСО и 0,5 мкл переносили в лунки 384-луночного планшета. Для FGFR3 в планшет добавляли 10 мкл фермента FGFR3 (Millipore), разведенного в буфере для анализа (50 mM HEPES, 10 mM  $\text{MgCl}_2$ , 1 mM EGTA, 0,01% Tween-20, 5 mM DTT, pH 7,5) и предварительно инкубируют 5-10 минут. Соответствующие контроли (холостой фермент и фермент без ингибитора) были включены в планшет. Анализ инициировали добавлением в лунки 10 мкл раствора, содержащего биотинилированный пептидный субстрат EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO:1) и АТФ (конечные концентрации 500 нМ и 140 мкМ соответственно) в буфере для анализа. Планшет инкубировали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 часа. Реакции заканчивали добавлением 10 мкл/лунку гасящего раствора (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0,5 мг/мл BSA, pH 7,8; 30 mM EDTA с реагентами Perkin Elmer Lance Reagents при 3,75 нМ Eu-антитела PY20 и 180 нМ APC-стрептавидина). Планшету давали уравновеситься в течение ~ 1 часа перед сканированием лунок на планшет-ридере PheraStar (BMG Labtech).

FGFR1 и FGFR2 измеряли в эквивалентных условиях со следующими изменениями концентраций фермента и АТФ: FGFR1, 0,02 нМ и 210 мкМ, соответственно, и FGFR2, 0,01

нМ и 100 мМ, соответственно. Ферменты были приобретены у Millipore или Invitrogen.

GraphPad prism3 использовалась для анализа данных. Значения IC<sub>50</sub> были получены путем подгонки данных к уравнению сигмоидальной реакции на дозу с переменным наклоном.  $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$ , где X - логарифм концентрации, а Y - ответ. Соединения, имеющие IC<sub>50</sub> 1 мкМ или менее, считаются активными.

Было обнаружено, что Соединение 1 изобретения является ингибиторами одного или нескольких из FGFR1, FGFR2 и FGFR3 согласно вышеописанному анализу. Данные IC<sub>50</sub> представлены ниже в Таблице 1. Символ «+» указывает на IC<sub>50</sub> менее 100 нМ, а символ «++» указывает на IC<sub>50</sub> от 100 до 500 нМ.

**Таблица 42**

|              | <b>FGFR1</b><br><b>IC50 (нМ)</b> | <b>FGFR2</b><br><b>IC50 (нМ)</b> | <b>FGFR3</b><br><b>IC50 (нМ)</b> |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Соединение 1 | +                                | +                                | +                                |

### **Пример В**

#### **Анализы пролиферации/выживаемости клеток FGFR**

Способность примеров соединений ингибировать рост клеток, зависящих от передачи сигнала FGFR для выживания, измеряли с использованием анализов жизнеспособности. Линия рекомбинантных клеток, сверхэкспрессирующая человеческий FGFR3, была разработана путем стабильной трансфекции мышинных pro-B Ba/F3 клеток (полученных от Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) плазмидой, кодирующей полноразмерный человеческий FGFR3. Клетки были последовательно отобраны на устойчивость к пуромицину и пролиферацию в присутствии гепарина и FGF1. Отдельный клон клетки был выделен и охарактеризован в отношении функциональной экспрессии FGFR3. Этот клон Ba/F3-FGFR3 используют в анализах пролиферации клеток, и соединения проверяют на их способность ингибировать пролиферацию/выживание клеток. Клетки Ba/F3-FGFR3 высевает в 96-луночные планшеты для культивирования черных клеток из расчета 3500 клеток/лунку в среде RPMI1640, содержащей 2% FBS, 20 мкг/мл гепарина и 5 нг/мл FGF1. Клетки обрабатывали 10 мкл 10X концентраций серийно разведенных соединений (разбавленных средой без сыворотки из 5 мМ точек DMSO) до конечного объема 100 мкл/лунку. После 72-часовой инкубации в каждую лунку добавляют 100 мкл реагента Cell Titer Glo® (Promega Corporation), который измеряет клеточные уровни АТФ. После 20-минутной инкубации при встряхивании люминесценция считывается на планшет-ридере. Люминесцентные показания преобразуются в процент ингибирования относительно контрольных лунок, обработанных ДМСО, и значения IC<sub>50</sub> рассчитываются с использованием программного обеспечения GraphPad Prism путем подгонки данных к уравнению для сигмоидальной реакции на дозу с переменным наклоном. Соединения, имеющие IC<sub>50</sub> 10 мкМ или менее, считаются активными. Клеточные линии,



представляющие различные типы опухолей, включая KMS-11 (множественная миелома, транслокация FGFR3), RT112 (рак мочевого пузыря, сверхэкспрессия FGFR3), KatoIII (рак желудка, амплификация гена FGFR2) и H-1581 (легкое, амплификация гена FGFR1) используются в аналогичных анализах пролиферации. В некоторых экспериментах реагент MTS, реагент Cell Titer 96® Aqueous One Solution (Promega Corporation) добавляется до конечной концентрации 333 мкг/мл на место Cell Titer Glo и считывается при 490/650 нм на считывающем устройстве для планшетов. Соединения, имеющие IC<sub>50</sub> 5 мкМ или менее, считаются активными.

### **Пример С**

#### **Клеточные анализы фосфорилирования FGFR**

Ингибирующее действие соединений на фосфорилирование FGFR в соответствующих клеточных линиях (Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, линии раковых клеток H-1581 и линия клеток HUVEC) можно оценить с помощью иммуноанализов, специфичных для фосфорилирования FGFR. Клетки помещают в среду, содержащую пониженное содержание сыворотки (0,5%) и отсутствует FGF1 в течение 4-18 часов в зависимости от линии клеток, затем обрабатывают различными концентрациями индивидуальных ингибиторов в течение 1-4 часов. Для некоторых клеточных линий, таких как Ba/F3-FGFR3 и KMS-11, клетки стимулируют гепарином (20 мкг/мл) и FGF1 (10 нг/мл) в течение 10 мин. Экстракты цельного клеточного белка получают путем инкубации в буфере для лизиса с ингибиторами протеаз и фосфатаз [50 мМ HEPES (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10% глицерина, 1% Тритона X-100, 1 мМ ортованадата натрия, 1 мМ фторида натрия, апротинина (2 мкг/мл), лейпептина (2 мкг/мл), пепстатина А (2 мкг/мл) и фенилметилсульфонилфторида (1 мМ)] при 4 °С. Белковые экстракты очищают от клеточного мусора центрифугированием при 14000 x g в течение 10 минут и количественно определяют с помощью реагента для микропланшетного анализа ВСА (бицинхониновая кислота) (Thermo Scientific).

Фосфорилирование рецептора FGFR в белковых экстрактах определяли с помощью иммуноанализов, включая вестерн-блоттинг, иммуноферментный анализ (ELISA) или иммуноанализ на основе гранул (Luminex). Для обнаружения фосфорилированного FGFR2 можно использовать коммерческий набор ELISA для анализа DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α (R&D Systems, Minneapolis, MN). Для анализа KatoIII клетки высевают в 0,2% среде Iscove дополненной FBS (50000 клеток/лунку/на 100 мкL) в 96-луночные плоскодонные обработанные планшеты для тканевых культур (Corning, Corning, NY), в присутствие или в отсутствие диапазона концентраций тестируемых соединений и инкубируют в течение 4 часов при 37 °С, 5% CO<sub>2</sub>. Анализ останавливают добавлением 200 мкL холодного PBS и центрифугированием. Промытые клетки лизируют в буфере для лизиса клеток (Cell Signaling, # 9803) с Ингибитором Протеаз (Calbiochem, # 535140) и PMSF (Sigma, # P7626) в течение 30 мин на жидком льду. Лизаты клеток замораживали при -80°C перед тестированием аликвоты с помощью набора для анализа ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α. GraphPad prism3 использовали для анализа данных. Значения

IC<sub>50</sub> были получены путем подгонки данных к уравнению сигмоидальной реакции на дозу с переменным наклоном.

Для обнаружения фосфорилированного FGFR3 был разработан иммуноанализ на основе гранул. Мышиное mAb против FGFR3 человека (R&D Systems, номер по каталогу MAB7661) конъюгировали с микросферами Luminex MAGplex, область 20 гранул и использовали в качестве захватывающих антител. Клетки RT-112 высевали в многолуночные планшеты для тканевых культур и культивировали до 70% слияния. Клетки промывали PBS и обедняли в RPMI+0,5% FBS в течение 18 часов. Клетки обрабатывали 10 мкл 10X концентраций серийно разведенных соединений в течение 1 часа при 37 °C, 5% CO<sub>2</sub> перед стимуляцией 10 нг/мл человеческого FGF1 и 20 мкг/мл гепарина в течение 10 мин. Клетки промывали холодным PBS, лизировали буфером для экстракции клеток (Invitrogen) и центрифугировали. Осветленные супернатанты замораживали при -80°C до анализа.

Для анализа клеточные лизаты разводили 1:10 в растворе для разведения и инкубировали с гранулами, связанными с иммобилизованными антителами, в 96-луночном фильтрующем планшете в течение 2 часов при комнатной температуре на шейкере для планшетов. Планшеты трижды промывали с использованием вакуумного коллектора и инкубировали кроличьими поликлональными антителами анти-фосфо-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems, кат. № AF3285) в течение 1 часа при комнатной температуре при встряхивании. Тарелки промывали трижды. Добавляли разведенное репортерное антитело, антитело козы, конъюгированное с кроличьим RPE (Invitrogen кат. № LNB0002), и инкубировали в течение 30 минут при встряхивании. Тарелки промывали трижды. Гранулы суспендировали в промывочном буфере при встряхивании при комнатной температуре в течение 5 минут, а затем считывали на приборе Luminex 200, установленном для подсчета 50 событий на образец, настройки строба 7500-13500. Данные выражены как средняя интенсивность флуоресценции (MFI). MFI из образцов, обработанных соединением, делят на значения MFI из контрольных DMSO, чтобы определить процент ингибирования, и значения IC<sub>50</sub> рассчитывают с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Соединения, имеющие IC<sub>50</sub> 1 мкМ или менее, считаются активными.

## **Пример D**

### **Анализ сигналов на основе клеток FGFR**

Активация FGFR приводит к фосфорилированию белков Erk. Обнаружение pErk отслеживают с помощью теста Cellu'Erk HTRF (гомогенная флуоресценция с временным разрешением) (CisBio) в соответствии с протоколом производителя. Клетки KMS-11 высевают в 96-луночные планшеты из расчета 40000 клеток/лунку в среде RPMI с 0,25% FBS и обедняют в течение 2 дней. Среду аспирируют, клетки обрабатывают 30 мкл 1X концентраций серийно разведенных соединений (разбавленных средой без сыворотки от 5 мМ точек DMSO) до конечного объема 30 мкл/лунку и инкубируют в течение 45 мин при комнатной температуре. Клетки стимулируют добавлением 10 мкл гепарина (100 мкг/мл)

и FGF1 (50 нг/мл) в каждую лунку и инкубируют в течение 10 мин при комнатной температуре. После лизиса аликвоту клеточного экстракта переносят в 384-луночные планшеты с низким объемом и добавляют 4 мкл реагентов для обнаружения с последующей инкубацией в течение 3 часов при комнатной температуре. Планшеты считываются на приборе PheraStar с настройками HTRF. Нормализованные показания флуоресценции преобразуются в процент ингибирования относительно контрольных лунок, обработанных DMSO, и значения  $IC_{50}$  рассчитываются с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. Соединения, имеющие  $IC_{50}$  1 мкМ или менее, считаются активными.

### **Пример E**

#### **Анализ киназы VEGFR2**

40 мкл ферментные реакции проводят в черных 384-луночных полистирольных планшетах в течение 1 часа при 25 °С. В лунки помещают 0,8 мкл тестируемого соединения в DMSO. Буфер для анализа содержит 50 ммоль Трис, pH 7,5, 0,01% Твин-20, 10 ммоль  $MgCl_2$ , 1 ммоль EGTA, 5 ммоль DTT, 0,5 мкМ меченого биотином пептидного субстрата EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO: 1), 1 ммоль АТФ, и 0,1 нмоль фермента (Millipore номер по каталогу 14-630). Реакции останавливают добавлением 20 мкл стоп-буфера (50 мМ Трис, pH=7,8, 150 ммоль NaCl, 0,5 мг/мл BSA, 45 ммоль EDTA) с 225 нмоль LANCE Streptavidin Surelight® APC (PerkinElmer номер по каталогу CR130-100) и 4,5 нмоль антитела LANCE Eu-W1024 анти фосфотирозина (PY20) (PerkinElmer номер по каталогу AD0067). После 20 минут инкубации при комнатной температуре планшеты считывают на считывающем устройстве для планшетов PheraStar FS (BMG Labtech). Значения  $IC_{50}$  можно рассчитать с помощью GraphPad Prism путем подгонки данных к уравнению сигмоидальной реакции на дозу с переменным наклоном. Соединения, имеющие  $IC_{50}$  1 мкМ или менее, считаются активными.

### **Пример F.**

#### **Оценивание клинического исследования Соединения 1 в лечении пациентов с распространенной/метастатической или хирургически неоперабельной холангиокарциномой**

В этом примере описывается продолжающееся клиническое исследование Фазы 2 для оценки эффективности Соединения 1 у субъектов с распространенной/метастатической или хирургически неоперабельной холангиокарциномой с транслокацией FGFR 2, у которых не удалось по меньшей мере одно предыдущее лечение. В исследовании дополнительно оценивается эффективность Соединения 1 у субъектов с распространенной/метастатической или хирургически неоперабельной холангиокарциномой с различными молекулярными подгруппами. В исследовании также оценивается безопасность Соединения 1 у субъектов с распространенной/метастатической или хирургически неоперабельной холангиокарциномой. Дополнительная цель состоит в том, чтобы идентифицировать и оценивать коварианты, которые могут влиять на фармакокинетику Соединения 1 в данной

популяции субъектов, посредством популяционного фармакокинетического анализа. В исследовании также рассматриваются анализы «воздействие-реакция» на ключевые параметры эффективности и безопасности. В этом исследовании дополнительно исследуются фармакодинамика и потенциальные биомаркеры Соединения 1 у субъектов с распространенной/метастатической или хирургически неоперабельной холангиокарциномой, а также оценивается влияние Соединения 1 на качество жизни этих субъектов.

Исследование представляет собой открытое монотерапевтическое исследование Соединения 1 у субъектов с распространенной/метастатической или хирургически неоперабельной холангиокарциномой с транслокациями FGFR2, с другими изменениями FGF/FGFR или с отрицательными изменениями FGF/FGFR. В исследовании участвуют около 100 субъектов в Группе А (транслокации FGFR2), 20 субъектов в Группе В (другие изменения FGF/FGFR) и 20 субъектов в Группе С (только US, отрицательные в отношении изменений FGF/FGFR). Субъекты получали один раз в день (QD) дозу Соединения 1 в дозе 13,5 мг в течение 2-недельного курса терапии и 1-недельного перерыва в терапии. Лечение начинается в 1 День. Субъекты проходят регулярную оценку безопасности во время лечения, а также регулярную оценку эффективности. Субъектам разрешается продолжать введение в 21-дневном цикле до тех пор, пока не будет сообщено о документально подтвержденном прогрессировании заболевания или неприемлемой токсичности.

Соединение 1 вводят самостоятельно в виде перорального препарата QD в течение 2 недель терапии и 1 недели перерыва в терапии. Каждую дозу Соединения 1 принимают сразу после пробуждения или после 2-часового голодания; субъекты голодны в течение дополнительного 1 часа после приема Соединения 1. Доступны таблетки с дозировкой 2 мг и 4,5 мг. Начальная доза - 13,5 мг. Один цикл определяется как 21 день. В дополнение к Соединению 1 каждая таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу, натрийгликолят крахмала и стеарат магния.

Объектами исследования являются пациенты с распространенной/метастатической или хирургически неоперабельной холангиокарциномой с транслокациями FGFR2, с другими изменениями FGF/FGFR или с отрицательными изменениями FGF/FGFR, у которых не удалось как минимум 1 предыдущее лечение.

Ключевые критерии включения включают мужчин и женщин в возрасте 18 лет и старше. У субъектов имеется гистологически или цитологически подтвержденная распространенная/метастатическая или хирургически неоперабельная холангиокарцинома. Субъекты в Группе А имеют транслокации FGFR2 с зарегистрированным партнером по слиянию в отчете центральной лаборатории. Субъекты в Группе В имеют другие изменения FGF/FGFR. Субъекты в Группе С (только US) отрицательны в отношении изменений FGF/FGFR. Дополнительные ключевые критерии включения включают рентгенологически измеряемое заболевание согласно RECIST v. 1.1; документирование статуса изменения гена FGF/FGFR; задокументированное

прогрессирование заболевания после по крайней мере 1 курса предшествующей системной терапии; статус производительности ECOG от 0 до 2; ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 недель; адекватная функция печени; адекватная функция почек; сывороточный фосфат  $\leq$  стационарный ULN; и уровень кальция в сыворотке крови в пределах нормы.

Ключевые критерии исключения включают предварительное получение селективного ингибитора FGFR; история и/или текущие доказательства эктопической минерализации кальцификации, включая, помимо прочего, мягкие ткани, почки, кишечник, миокардию или легкие, за исключением кальцинированных лимфатических узлов и бессимптомных кальцификаций артерий или хрящей/сухожилий; текущие доказательства клинически значимого заболевания роговицы или сетчатки, подтвержденные офтальмологическим обследованием; и использование любых сильнодействующих ингибиторов или индукторов СYP3A4 в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения, в зависимости от того, что короче, до первой дозы исследуемого препарата (разрешено местное применение кетоконазола).

График исследования и процедуры включают регулярные запланированные посещения клинического центра в рамках 21-дневного цикла. Визиты, предусмотренные исследованием начинаются с предварительного скрининга для получения статуса FGF/FGFR, если он неизвестен (результаты в течение приблизительно 2 лет скрининга действительны). Скрининг проводится с 28-го по -1-й день. Цикл 1 происходит на 1, 8 и 15 дни. Циклы 2+ начинаются в день 1. Последующее наблюдение для оценки безопасности проводят через 30 дней (+5 дней) с даты последней дозы. Последующее наблюдение за статусом заболевания проводится каждые 9 недель для субъектов, которые прекратили лечение по причинам, не связанным с прогрессированием заболевания. Каждые 12 недель после прекращения лечения проводится контрольное наблюдение для оценки выживаемости. Для скрининга разрешено до 28 дней с последующим непрерывным лечением в последовательных 21-дневных циклах, пока субъекты получают пользу и не соответствуют никаким критериям для исключения из исследования, и 30 дней (+5 дней) для последующее наблюдение для оценки безопасности последней дозы исследуемого препарата. Предусмотренные исследованием визиты включают сбор образцов для гематологии, химии, коагуляции, эндокринного мониторинга, липидов и анализов мочи. Кроме того, при скрининге проводится скрининг на ВИЧ (требуется для субъектов за пределами US) и скрининг на гепатиты (серология). Тест на беременность также проводится во время скрининга, в день 1 каждого цикла перед введением дозы и в конце лечения. Статус FGF/FGFR может быть определен на месте.

Ткань опухоли оценивается в центральной лаборатории для подтверждения статуса изменения FGF/FGFR. Образцы крови для популяционного фармакокинетического анализа, фармакодинамики цельной крови и корреляционных исследований собираются в различные моменты времени на протяжении исследования и анализируются в центральной лаборатории или у уполномоченного лица.

В исследовательском центре проводится оценка нежелательных явлений, показатели жизненно важных функций, электрокардиограммы, физический осмотр, комплексное обследование зрения по ECOG, а также оценка реакции опухоли и заболевания. При скрининге проводится объективная оценка статуса заболевания. Впоследствии статус заболевания, включая оценку радиологического ответа по RECIST, оценивается каждые 2 цикла в течение первых 4 циклов и каждые 3 цикла после этого. Центральная группа радиологии обеспечивает централизованное чтение всех оценок.

Первичной конечной точкой исследования является определение уровня объективного ответа (ORR) у субъектов с транслокациями FGFR2 на основе результатов лабораторных исследований центральной геномики. Частота объективного ответа определяется как доля субъектов, которые достигли полного ответа (CR; исчезновение всех целевых поражений) или частичного ответа (PR; уменьшение суммы самых длинных диаметров целевых поражений больше или равно 30%) на основе RECIST версии 1.1. Клинический ответ определяется независимой ревизионной комиссией.

Вторичные конечные точки включают ORR у субъектов с изменениями FGF/FGFR, отличные от транслокаций FGFR2 (Группа В); ORR у всех субъектов с изменениями FGF/FGFR (Группы А и В); ORR у субъектов, отрицательных по изменениям FGF/FGFR (Группа С [только для US]); выживаемость без прогрессирования (первая доза до прогрессирующего заболевания или смерти; все группы); продолжительность ответа (время от даты CR или PR до прогрессирования заболевания; все группы); уровень контроля над заболеванием (CR+PR+стабильное заболевание; все группы); общая выживаемость (первая доза до смерти по любой причине; все группы); и популяционная фармакокинетика (все группы). Кроме того, безопасность и переносимость оценивают путем оценки частоты, продолжительности и тяжести нежелательных явлений; путем анализа результатов физического осмотра, изменений показателей жизнедеятельности и электрокардиограммы, а также путем анализа проб крови и мочи в клинических лабораториях (все группы).

Исследовательские конечные точки включают профилирование опухоли и образцов крови для определения исходных характеристик и характеристик во время лечения, связанных с ответом, резистентностью и безопасностью, включая исследования маркеров плазмы и характеристик опухолей и клеток крови. Дополнительные исследовательские конечные точки включают сравнение результатов локального геномного тестирования с результатами центрального геномного тестирования. Наконец, исследовательские конечные точки включают оценку качества жизни (Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака [EORTC QLQ]-C30 и EORTC QLQ-BIL21).

Первичный анализ проводится на FGFR2-транслоцированных субъектах. Приблизительно 100 субъектов с документацией о транслокации FGFR2 из центральной лаборатории геномики запланированы для окончательного анализа первичной конечной точки ORR. При предполагаемом уровне 33% для вмешательства размер выборки из

приблизительно 100 субъектов обеспечит >95% вероятность иметь 95% доверительный интервал с нижним пределом > 15%, предполагая, что 10% потеряны для последующего наблюдения. До 20 субъектов будут включены в Группы В и С (только для US) соответственно, что обеспечит > 80% вероятность наблюдения по крайней мере 4 респондеров в каждой группе, если исходная ORR составляет 30%.

Анализ безопасности выполняются у всех пациентов, включенных в исследование, которые получили не менее 1 дозы исследуемого препарата; Анализ эффективности проводят у всех пациентов, включенных в исследование, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и у которых есть известное изменение FGF/FGFR или у которых есть отрицательное изменение FGF/FGFR по данным центральной лаборатории геномики.

Доля субъектов с ORR и DCR будет оценена с доверительным интервалом 95%. PFS, DOR и OS будут проанализированы методом Каплана-Мейера.

Для Группы А (транслокации FGFR2) анализ бесполезности будет выполнен, когда около 25 субъектов будут включены в группу и будут иметь по крайней мере 1 оценку опухоли или окончательно прекратят лечение в рамках исследования. Группа А может быть остановлена из-за бесполезности, если наблюдаются 2 или менее респондеров, для которых вероятность ORR > 15% составляет менее 10% на основе группы из 60 субъектов.

Группы В (другие изменения FGF/FGFR) и С (только US; отрицательные для изменений FGF/FGFR) могут быть остановлены, если у первых 10 субъектов, у которых есть не менее 2 циклов данных, наблюдается 1 или менее респондеров.

#### *Предварительные данные*

Следующие предварительные данные получены от 91 пациента в Группе А, 22 пациентов в Группе В и 18 пациентов в Группе С. Анализ данных Группы А сосредоточен на первых 47 пациентах, включенных в группу А, за которыми наблюдали 8 месяцев или более.

Среднее количество циклов лечения в Группе А составляло 11 (диапазон: 1-23); Средняя продолжительность лечения составляла 217 дней (диапазон: 14-489 дней). Среднее количество циклов в Группе В составляло 2,5 (1-14); и средняя продолжительность лечения составила 47,5 дней (диапазон: 7-287 дней). Среднее количество циклов в Группе С составляло 2,0 (1-7); и средняя продолжительность лечения составляла 39 дней (диапазон: 7-142 дня).

Распределение пациентов по группам суммировано в Таблице 43 ниже.

**Таблица 43.**

| <b>Группа А</b> (транслокации FGFR2; N=47) | <b>Группа В</b> (другие генетические изменения FGF/FGFR; N=22) | <b>Группа С</b> (без генетических изменений FGF/FGFR; N=18) |
|--|--|---|
| Прекращено лечение: n=28<br>PD: n=20       | Прекращено лечение: n=20<br>PD: n=14                           | Прекращено лечение: n=18<br>PD: n=11                        |

|   |  |  |
|---|--|--|
| АЕ: n=2<br>Смерть: n=1<br>Решение врача: n=2<br>Снятие по субъектам: n=2<br>Другое: n=1 | АЕ: n=2<br>Смерть: n=1<br>Решение врача: n=1<br>Снятие по субъектам: n=2 | АЕ: n=2<br>Число потерянных для наблюдения: n=1<br>Снятие по субъектам: n=2<br>Другое: n=2 |
| Лечение продолжается: n=19  | Лечение продолжается: n=2  | Лечение продолжается: n=0  |

Исходные данные и характеристики заболевания, представленные для всех групп, показаны в Таблице 44. В группе А средний возраст пациентов составлял 55 лет (диапазон: 26-76), 53,2% составляли женщины и 98% имели iCCA. К тому же:

98% пациентов имели  $PS \leq 1$  по шкале ECOG

49% пациентов получали  $\geq 2$  курса лечения

94% пациентов были из других регионов, кроме Азии.

66% пациентов имели болезнь 4 стадии при зачислении.

У 1 пациента в анамнезе был хронический гепатит В или гепатит С.

**Таблица 44. Исходные данные и характеристики болезни**

|  | Группа А<br>(n=47) | Группа В<br>(n=22) | Группа С<br>(n=18) |
|--|--------------------|--------------------|--------------------|
| Возраст, средний<br>(диапазон), лет                    | 55 (26-76)         | 63 (28-78)         | 65 (31-78)         |
| Пол, n (%)   |                    |                    |                    |
| Мужчина  | 22 (46,8)          | 11 (50,0)          | 10 (55,6)          |
| Женский  | 25 (53,2)          | 11 (50,0)          | 8 (44,4)           |
| Регион, n (%)  |                    |                    |                    |
| Азия   | 3 (6,4)            | 11 (50,0)          | 0 (0,0)            |
| За пределами Азии                                      | 44 (93,6)          | 11 (50,0)          | 18 (100,0)         |
| Показатель общего<br>состояния по шкале<br>ECOG, n (%) |                    |                    |                    |
| 0  | 15 (31,9)          | 7 (31,8)           | 7 (38,9)           |
| 1  | 31 (66,0)          | 12 (54,5)          | 8 (44,4)           |
| 2  | 1 (2,1)            | 3 (13,6)           | 3 (16,7)           |



|  |           |           |           |
|--|-----------|-----------|-----------|
| Количество предшествующих системных терапий, n (%) |           |           |           |
| 1  | 24 (51,1) | 13 (59,1) | 11 (61,1) |
| 2  | 15 (31,9) | 5 (22,7)  | 3 (16,7)  |
| ≥3   | 8 (17,0)  | 4 (18,2)  | 4 (22,2)  |
| Предыдущая операция, n (%)                         | 16 (34,0) | 7 (31,8)  | 6 (33,3)  |
| Предыдущее облучение, n (%)                        | 9 (19,1)  | 4 (18,2)  | 5 (27,8)  |
| Стадия при первоначальном диагнозе, n (%)          |           |           |           |
| 1  | 5 (10,6)  | 1 (4,5)   | 1 (5,6)   |
| 2  | 6 (12,8)  | 1(4,5)    | 1 (5,6)   |
| 3  | 3 (6,4)   | 3 (13,6)  | 1 (5,6)   |
| 4  | 31 (66,0) | 17 (77,3) | 12 (66,7) |
| Отсутствует  | 2 (4,3)   | 0 (0,0)   | 3 (16,7)  |
| Расположение опухоли, n (%)                        |           |           |           |
| Внутрипеченочный                                   | 46 (97,9) | 15 (68,2) | 11 (61,1) |
| Внепеченочный                                      | 0 (0,0)   | 3 (13,6)  | 7 (38,9)  |
| Другие   | 0 (0,0)   | 4 (18,2)  | 0 (0,0)   |
| Неизвестно   | 1 (2,1)   | 0 (0,0)   | 0 (0,0)   |
| Гепатит в анамнезе, n (%)                          |           |           |           |
| Хронический гепатит В                              | 1 (2,1)   | 1 (4,5)   | 0 (0,0)   |
| Гепатит С  | 1 (2,1)   | 1 (4,5)   | 0 (0,0)   |

Транслокации FGFR пациентов показаны в Таблице 45. Наиболее частой транслокацией FGFR2 была FGFR2-BICC1 (29,8%), за которой следовали FGFR2-ANCYL1 (4,3%), FGFR2-MACF1 (4,3%) и реаранжировка интрона 17 FGFR2 (4,3%).

**Таблица 45. Транслокации FGFR2 в группе А.**

| <i>Транслокация FGFR2, n (%)</i> | <b>Группа А</b> |
|----------------------------------|-----------------|
|----------------------------------|-----------------|

|   | (n=47)    |
|---|-----------|
| FGFR2-BICC1                             | 14 (29,8) |
| FGFR2-AHCYL1                            | 2 (4,3)   |
| FGFR2-MACF1                             | 2 (4,3)   |
| Перестройка 17 интрона FGFR2            | 2 (4,3)   |
| FGFR-NEDD4L                             | 1 (2,1)   |
| FGFR2-SOGA1                             | 1 (2,1)   |
| FGFR2-POC1B                             | 1 (2,1)   |
| FGFR2-NOL4                              | 1 (2,1)   |
| FGFR2-ACLY                              | 1 (2,1)   |
| FGFR2-SLMAP                             | 1 (2,1)   |
| FGFR2-FILIP1                            | 1 (2,1)   |
| FGFR2-SPICE1                            | 1 (2,1)   |
| FGFR2-KIAA1217/FGFR2 экзон 1-17         | 1 (2,1)   |
| FGFR2-KIAA1217                          | 1 (2,1)   |
| FGFR2-TTC28                             | 1 (2,1)   |
| FGFR2-CCDC158                           | 1 (2,1)   |
| FGFR2-AFR                               | 1 (2,1)   |
| FGFR2-SHROOM                            | 1 (2,1)   |
| FGFR2-NRAP                              | 1 (2,1)   |
| FGFR2-COL16A1                           | 1 (2,1)   |
| FGFR2-GOPC                              | 1 (2,1)   |
| FGFR2-NOL4                              | 1 (2,1)   |
| FGFR2 amp/FGFR2-RABPGAP1L и FGFR2-LAMC1 | 1 (2,1)   |

|                 |         |
|-----------------|---------|
| FGFR2-ARH GAP24 | 1 (2,1) |
| FGFR2-PAWR      | 1 (2,1) |
| FGFR2-GAB2      | 1 (2,1) |
| FGFR2-RASSF4    | 1 (2,1) |
| FGFR2-ARHGAP24  | 1 (2,1) |
| FGFR2-TACC1     | 1 (2,1) |
| FGFR2-STRN4     | 1 (2,1) |
| FGFR2-ATF2      | 1 (2,1) |

Предварительные данные об эффективности представлены в Таблице 46 ниже.

**Таблица 46. Первичные и вторичные конечные точки по группе пациентов (оценка независимого рецензента).**

| Переменная                       | Группа А<br>(n=47) | Группа В<br>(n=22) | Группа С<br>(n=18) |
|----------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| ORR, % (95% CI)                  | 40,4 (26,4-55,7)   | 0 (0,0-15,4)       | 0 (0,0-18,5)       |
| Лучшее OR, n (%)                 |                    |                    |                    |
| CR                               | 0 (0,0)            | 0 (0,0)            | 0 (0,0)            |
| PR                               | 19 (40,4)          | 0 (0,0)            | 0 (0,0)            |
| SD                               | 21 (44,7)          | 10 (45,5)          | 4 (22,2)           |
| PD                               | 5 (10,6)           | 7 (31,8)           | 10 (55,6)          |
| NE                               | 2 (4,3)            | 5 (22,7)           | 4 (22,2)           |
| Медиана DOR, месяцев<br>(95% CI) | NE (6,93-NE)       | NE (NE-NE)         | NE (NE-NE)         |
| DCR, % (95% CI)                  | 85,1 (71,7-93,8)   | 45,5 (24,4-67,8)   | 22,2 (6,4-47,6)    |

NE=не подлежит оценке, верхний предел не был достигнут.

Таблица 46 показывает предварительные результаты для основных конечных точек. ORR в группе А составила 40,4%. У 19 пациентов (40,4%) был подтвержденный PR. У 21 пациента (44,7%) лучший ответ - стабильное заболевание.

Для вторичных конечных точек средняя продолжительность ответа (DOR) в группе

А не была достигнута; вероятность сохранения ответа в течение шести месяцев или более составила 86,2%. Уровень контроля заболевания (DCR) составлял 85,1% в группе А. DCR в группах В и С составлял 45,5% и 22,2% соответственно.

На Фигуре 79 показано наилучшее процентное изменение размера целевого поражения по сравнению с исходным уровнем у пациентов с транслокациями ССА и FGFR2 (группа А) по данным независимого анализа. На Фигуре 80 показана продолжительность лечения и подтвержденный ответ у пациентов с транслокациями ССА и FGFR2 (группа А) по данным независимого анализа.

На Фигуре 81 показаны оценки выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS; оценка независимым анализом) по Каплану-Мейеру в группах А, В и С. PFS определяется как промежуток времени от начала приема исследуемого препарата (День 1) до более ранней смерти или прогрессирования заболевания по RECIST по оценке независимого централизованного радиологического надзорного комитета. Цензура для PFS следует, к примеру, в следующих ситуациях: отсутствие исходной оценки опухоли, отсутствие адекватной оценки ответа после базового уровня, отсутствие прогрессирования, прекращение исследования из-за недокументированного прогрессирования, начало нового противоопухолевого лечения и смерть или прогрессирование после нескольких пропущенных оценок. Как показано в Таблице 47 ниже, медиана PFS составила 9,2 месяца в Группе А. Медиана PFS в Группе В и С составила 2,1 и 1,7 месяца соответственно. Медиана OS составила 15,8 месяцев в Группе А. Медиана OS в Группе В и С составила 6,8 и 4,0 месяца соответственно.

**Таблица 47.**

|   | Группа А       | Группа В         | Группа С         |
|---|----------------|------------------|------------------|
| Оцениваемые пациенты, n                   | 47             | 22               | 18               |
| События, n (%)                            | 22 (46,8%)     | 17 (77,3%)       | 16 (88,9%)       |
| Цензура, n (%)                            | 25 (53,2%)     | 5 (22,7%)        | 3 (11,1%)        |
| Среднее время до событий (95% CI), месяцы | 9.20 (6.44-NE) | 2,10 (1,18-6,80) | 1,68 (1,38-1,84) |

**Таблица 48. Количество пациентов, подверженных риску**

| Время до события (месяцы) | Количество пациентов, подверженных риску |          |          |
|---------------------------|--|----------|----------|
|                           | Группа А                                 | Группа В | Группа С |
| 0                         | 47                                       | 22       | 18       |
| 1                         | 46                                       | 20       | 15       |
| 2                         | 40                                       | 11       | 3        |
| 3                         | 36                                       | 8        | 2        |
| 4                         | 34                                       | 8        | 1        |

|    |    |   |   |
|----|----|---|---|
| 5  | 30 | 6 | 1 |
| 6  | 30 | 6 | 1 |
| 7  | 23 | 3 | 0 |
| 8  | 23 | 1 | 0 |
| 9  | 17 | 1 | 0 |
| 10 | 10 | 0 | 0 |
| 11 | 9  | 0 | 0 |
| 12 | 5  | 0 | 0 |
| 13 | 3  | 0 | 0 |
| 14 | 3  | 0 | 0 |
| 15 | 1  | 0 | 0 |
| 16 | 0  | 0 | 0 |

*Безопасность и переносимость*

Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими при лечении (TEAE), у всех пациентов были гиперфосфатемия (60,7%), алопеция (41,6%), диарея (39,3%), снижение аппетита (37,1%), усталость (36,0%) и дисгевзия (36,0%). Гиперфосфатемия лечилась с помощью диеты, фосфатсвязывающих средств или изменения дозы. TEAE 3 степени или выше у более чем 5% всех пациентов включают гипофосфатемию (13,5%), гипонатриемию (7,9%), боль в животе (6,7%) и артралгию (6,7%). У пяти пациентов наблюдались TEAE с летальным исходом, ни один из которых не был связан с исследуемым лечением: в Группе А 1 пациент умер из-за недостаточного развития; в Группе В 3 пациента умерли из-за вздутия живота, сепсиса, прогрессирования злокачественных новообразований, одышки и плеврального выпота; в Группе С 1 пациент умер от холангита. Наиболее распространенные TEAE и TRAE показаны ниже в Таблице 49.

**Таблица 49. Наиболее частые TEAE и TRAE, встречающиеся у  $\geq 20\%$ <sup>a</sup> пациентов с ОСА.**

| Нежелательное явление, n (%) | TEAE- Все Группы (N=89) <sup>b</sup> |           | TRAE - Все Группы (N=89) <sup>b</sup> |           |
|------------------------------|--------------------------------------|-----------|---------------------------------------|-----------|
|                              | Все классы                           | Класс 3/4 | Все классы                            | Класс 3/4 |
| Гиперфосфатемия              | 54 (60,7)                            | 0 (0,0)   | 49 (55,1)                             | 0 (0,0)   |
| Алопеция                     | 37 (41,6)                            | 0 (0,0)   | 33 (37,1)                             | 0 (0,0)   |
| Диарея                       | 35 (39,3)                            | 2 (2,2)   | 26 (29,2)                             | 2 (2,2)   |

|                     |           |           |           |         |
|---------------------|-----------|-----------|-----------|---------|
| Снижение аппетита   | 33 (37,1) | 2 (2,2)   | 22 (24,7) | 1 (1,1) |
| Усталость           | 32 (36,0) | 4 (4,5)   | 21 (23,6) | 1 (1,1) |
| Дисгевзия           | 32 (36,0) | 0 (0,0)   | 31 (34,8) | 0 (0,0) |
| Запор               | 27 (30,3) | 0 (0,0)   | 10 (11,2) | 0 (0,0) |
| Стоматит            | 27 (30,3) | 3 (3,4)   | 24 (27,0) | 3 (3,4) |
| Сухость во рту      | 26 (29,2) | 0 (0,0)   | 21 (23,6) | 0 (0,0) |
| Тошнота             | 26 (29,2) | 0 (0,0)   | 14 (15,7) | 0 (0,0) |
| Гипофосфатемия      | 23 (25,8) | 12 (13,5) | 9 (10,1)  | 5 (5,6) |
| Артралгия           | 21 (23,6) | 6 (6,7)   | 10 (11,2) | 4 (4,5) |
| Периферический отек | 20 (22,5) | 1 (1,1)   | 3 (3,4)   | 0 (0,0) |
| Сухой глаз          | 18 (20,2) | 1 (1,1)   | 12 (13,5) | 1 (1,1) |

TEAE - нежелательное явление, возникшее после лечения; TRAE, нежелательное явление, связанное с лечением.

<sup>A</sup> Пациенты были подсчитаны один раз в соответствии с каждым предпочтительным термином из Медицинского словаря нормативной деятельности (MedDRA).

<sup>b</sup> Два пациента были классифицированы как «другие» из-за отсутствия изменений *FGF/FGFR*, подтвержденных центральной лабораторией, поэтому распределение групп не проводилось.

### *Заключение*

В этом промежуточном анализе пациентов из Группы с с последующим наблюдением по меньшей мере 8 месяцев, Соединение 1 в целом хорошо переносилось и продемонстрировало предварительную эффективность у ранее леченных пациентов с ССА, несущих транслокации *FGFR2*. ORR составила 40,4%. Наиболее распространенные TEAE включают гиперфосфатемия, алопецию и диарею. Эти результаты подтверждают продолжение разработки Соединения 1 для лечения пациентов с ССА, несущей транслокации *FGFR2*.

**Пример G. Клиническое исследование, оценивающее Соединение 1 при лечении пациентов с миелоидными/лимфоидными новообразованиями с перестройкой *FGFR1*.**

В этом примере описывается продолжающееся клиническое исследование Фазы 2 для оценки эффективности Соединения 1 у субъектов с миелоидными/лимфоидными

новообразованиями с перестройкой FGFR1. В исследовании дополнительно оценивается безопасность Соединения 1 у субъектов с миелоидными/лимфоидными новообразованиями с перестройкой FGFR1. Дополнительные исследовательские цели заключаются в оценке фармакокинетики, биомаркеров и качества жизни субъектов с миелоидными/лимфоидными новообразованиями с реаранжировкой FGFR1, получавших Соединение 1.

Это исследование представляет собой открытое исследование монотерапии Соединением 1 у субъектов с миелоидным/лимфоидным новообразованием с перестройкой FGFR1. Субъекты получали один раз в день (QD) дозу Соединения 1 в дозе 13,5 мг в течение 2-недельного курса терапии и 1-недельного перерыва в терапии. Кроме того, введение было скорректировано таким образом, что вновь включенные субъекты получали Соединение 1 в дозе 13,5 мг непрерывного введения (без сохранения запланированной дозы). Субъекты, получавшие лечение в соответствии с предыдущими версиями, могут быть переведены на непрерывное введение после завершения по крайней мере 3 циклов, если нет продолжающихся ТЕАЕ, относящихся к 2 степени или выше.

Все потенциальные субъекты должны иметь документацию о транслокации 8p11, которая, как известно, активирует FGFR1 из собственного сайта цитогенетической лаборатории. После предоставления документации субъект проходит проверку на соответствие остальным критериям включения/исключения. После того, как субъект завершил скрининг и включился в исследование, лечение начинается в первый день цикла 1. Субъекты проходят регулярную оценку безопасности во время лечения, а также регулярную оценку эффективности.

Субъектам разрешается продолжать введение в 21-дневном цикле до тех пор, пока не будет сообщено об утрате пользы от терапии или неприемлемой токсичности.

Соединение 1 вводят самостоятельно в виде перорального препарата QD по графику приема в течение 2 недель и режима лечения в течение 1 недели или непрерывного введения (без удержания запланированной дозы). Каждую дозу Соединения 1 принимают сразу после пробуждения или после 2-часового голодания; после приема исследуемого препарата субъекты голодают еще в течение 1 часа. Таблетки доступны в дозировке 2 мг и 4,5 мг. Начальная доза - 13,5 мг. Один цикл определяется как 21 день лечения. В дополнение к Соединению 1 каждая таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу, натрийгликолят крахмала и стеарат магния.

Исследуемая популяция - это пациенты с миелоидными/лимфоидными новообразованиями с перестройкой FGFR1. К ключевым критериям включения относятся: мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; документированное лимфоидное или миелоидное новообразование с перестройкой 8p11, которая, как известно, приводит к активации FGFR1, на основе стандартной диагностической цитогенетической оценки, выполняемой на месте, до подписания информированного согласия на это исследование; продолжительность жизни не менее 12 недель; статус эффективности ECOG от 0 до 2. Кроме того, только субъекты, которые не являются кандидатами на трансплантацию

стволовых клеток, или у которых возник рецидив после трансплантации стволовых клеток и отсроченной инфузии лимфоцитов, и которые прогрессировали и не являются кандидатами на другие модифицированные методы лечения заболевания, имеют право на изучение. Все пациенты с рецидивом/рефрактерным лечением должны иметь свидетельства цитогенетического или гематологического заболевания и не иметь признаков остаточной токсичности (к примеру, болезнь «трансплантат против хозяина», требующая лечения).

Ключевые критерии исключения включают предварительное получение селективного ингибитора FGFR; нарушение гемостаза кальция и фосфата в анамнезе или системный минеральный дисбаланс с эктопической кальцификацией мягких тканей (исключение: обычно наблюдаемые кальцификаты в мягких тканях, таких как кожа, почки, сухожилия или сосуды, из-за травмы, болезни и старения, в отсутствие системного минерального дисбаланса); активное заболевание CNS; и использование любых сильнодействующих ингибиторов или индукторов цитохрома P450 3A4 в течение 14 дней или 5 периодов полувыведения (в зависимости от того, что короче) до первой дозы исследуемого препарата. Дополнительные ключевые критерии исключения включают текущие доказательства клинически значимого заболевания/кератопатии роговицы (включая, помимо прочего, буллезную/полосчатую кератопатию, абразию роговицы, воспаление/изъязвление, кератоконъюнктивит и т.д.) или заболевание сетчатки (включая, помимо прочего, дегенерацию желтого пятна/сетчатки, диабетическую ретинопатию, отслоение сетчатки и т.д.), что подтверждено офтальмологическим обследованием.

График и процедуры исследования включают в себя регулярные запланированные посещения клинического центра в рамках 21-дневного цикла. Учебные визиты включают скрининг (день -28 через - день -1); цикл 1 (дни 1, 8 и 15 [ $\pm$  3 дня]); циклы 2+ (день 1 [ $\pm$  3 дня]); окончание лечения (при полном прекращении приема исследуемого препарата); наблюдение за безопасностью (30 дней [ $\pm$  5 дней] с даты последней дозы); статус болезни (следить за пациентом в соответствии со стандартом лечения, пока документированная информация не улучшится); и последующее наблюдение за выживаемостью (каждые 12 недель). Визиты для исследования могут включать сбор образцов для биохимии, гематологии, коагуляции, липидного анализа, эндокринного мониторинга и анализа мочи. Кроме того, скрининг на гепатит (серология) проводится во время скрининга, а тестирование на беременность - во время скрининга, в первый день каждого цикла перед введением дозы и в конце лечения. Образец аспирата костного мозга или периферической крови отправляется в центральную лабораторию для подтверждения перестройки FGFR1, а также в центральную лабораторию патологии для анализа. Кроме того, сайты предоставляют слайды и/или оцифрованные изображения аспирата костного мозга на исходном уровне и во время достижения ответа и отправляют их в центральную группу патологов для просмотра. Оценка нежелательных явлений, физический осмотр, показатели жизнедеятельности, ECG, всестороннее обследование глаз, оценка эффективности ECOG и оценка реакции на заболевание выполняются исследовательским



центром.

После подтверждения права субъекта на участие в лаборатории может начаться скрининг. Для скрининга предоставляется до 28 дней с последующим непрерывным лечением в последовательных 21-дневных циклах до тех пор, пока субъект получает пользу (по оценке лечащего врача) и не подпадает ни под какой критерий для исключения из исследования. Наблюдение за безопасностью составляет 30 дней (+ 5 дней) после приема последней дозы исследуемого препарата. Кроме того, после прекращения лечения исследуемым препаратом наблюдают за субъектами на предмет общей выживаемости. Ожидается, что участие в исследовании составит в среднем около 6 месяцев по каждому отдельному субъекту.

Первичной конечной точкой исследования является определение общей клинической эффективности путем достижения одного из следующих показателей: полный ответ (CR; нормализация ВМ (костного мозга) и периферической крови и полное разрешение EMD (экстремедуллярная болезнь)), частичный ответ (PR; нормализация периферической крови, полное разрешение EMD и 50% уменьшение бластов ВМ), полный гематологический ответ (CHR; нормализация периферической крови), цитогенный ответ, ответ костного мозга или клиническая польза (эритроидный ответ, ответ тромбоцитов, ответ нейтрофилов, ответ эозинофилов и/или ответ на EMD). Полный ответ костного мозга определяется как критерий костного мозга, необходимый для полного ответа без нормализации периферической крови. Частичный ответ костного мозга определяется как уменьшение количества бластов костного мозга на 50%, но остающееся  $> 5\%$ , или снижение степени ретикулинового фиброза от исходного уровня при оценке  $\geq 2$  ВМ с интервалом  $\geq 2$  месяцев, если на исходном уровне нет избытка бластов. Полный цитогенетический ответ (CCyR - англ. complete cytogenetic response) определяется как 0% транслоцированных метафаз 8p11 или FISH. Частичный цитогенетический ответ (PCyR - англ. partial cytogenetic response) определяется как снижение на  $\geq 50\%$  от исходного уровня в метафазах, перемещенных 8p11, или FISH.

Вторичные конечные точки включают продолжительность ответа/пользы; выживаемость без прогрессирования; общая выживаемость; безопасность и переносимость, оцениваемые путем оценки частоты, продолжительности и тяжести нежелательных явлений (посредством анализа результатов физического осмотра, изменений показателей жизненно важных функций и электрокардиограмм, а также посредством клинических лабораторных исследований образцов крови и мочи). Исследовательские конечные точки включают параметры РК популяции, молекулярный профиль опухоли и профили экспрессии генов; профили молекулярной и генной экспрессии периферической крови, уровни цитокинов и биомаркеров плазмы на исходном уровне и изменения в процессе лечения; и оценка качества жизни (Опросник по качеству жизни 30 Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей и Форма оценки симптомов миелопролиферативного новообразования).

Около 46 субъектов запланировано для окончательного анализа первичной

конечной точки общего коэффициента клинической пользы. При предполагаемой частоте вмешательства в 35% размер выборки из 46 субъектов обеспечит > 80% вероятности иметь 95% доверительный интервал с нижним пределом > 15% при условии 10% потери для последующего наблюдения.

Общий коэффициент клинической пользы, определяемый как доля субъектов, у которых достигнут полный ответ, частичный кровоток, цитогенетический ответ, сердечный ритм, ответ костного мозга или клиническая польза, будет оцениваться с помощью 95% доверительного интервала. Выживаемость без прогрессирования, продолжительность ответа/пользы и общая выживаемость будут проанализированы с помощью метода Каплана-Мейера.

#### *Предварительные данные*

Следующие предварительные данные получены по 14 пациентам. У одного пациента не было перестройки FGFR 8p11, которая, как известно, приводила к активации FGFR1, и он был исключен из анализа эффективности. Пациенты получали в среднем 6 циклов Соединения 1 (диапазон: 2-25 циклов).

Распределение пациентов по группам суммировано в Таблице 50 ниже.

Таблица 50. Расположение пациента

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Зарегистрированные пациенты | 14 |
| Пациенты проходят лечение   | 14 |
| Лечение продолжается        | 6  |
| Лечение прекращено          | 8  |
| Причина прекращения         |    |
| Мост к HSCT                 | 3  |
| Неблагоприятное событие     | 2  |
| Прогрессирующее заболевание | 3  |

Сводка демографических данных и характеристик заболевания пролеченных пациентов представлена в Таблице 51 ниже.

**Таблица 51. Исходные демографические данные и характеристики заболевания (N=14)**

|  |              |
|--|--------------|
| Возраст, средний (диапазон), лет       | 61,5 (39-78) |
| Пол, n (%)                             | 7 (50)       |
| Мужской                                | 7 (50)       |
| Женский                                |              |
| MLN характеристика, n (%) <sup>a</sup> | 3 (21)       |
| MLN                                    | 2 (14)       |
| MLN+лимфома                            | 3 (21)       |

|   |         |
|---|---------|
| MLN+миелоидная саркома<br>MLN фаза бластной клетки        | 5 (36)  |
| Предыдущие терапии, среднее<br>(диапазон), n <sup>b</sup> | 2 (0-4) |
| ECOG PS   |         |
| 0   | 5 (36)  |
| 1   | 8 (57)  |
| 2   | 1 (7)   |

<sup>a</sup> Один пациент в группе MLN не имел перестройки *FGFR1* 8p11, которая, как известно, приводила к активности *FGFR1*, и был исключен из анализа эффективности, но был включен в анализ безопасности

<sup>b</sup> Один пациент был идентифицирован как не получавший ранее лечения

Клинические и цитогенетические ответы для пролеченных пациентов показаны ниже в Таблице 52.

**Таблица 52. Клинические и цитогенетические ответы**

| Возраст/Пол | Болезнь                            | Партнер по слиянию <sup>a</sup> | Предварительная терапия | Клинический ответ <sup>b</sup> | Ответ в EMD | Цитогенетический ответ <sup>c</sup> |
|-------------|------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|-------------|-------------------------------------|
| 48 F        | MLN                                | BCR                             | HU                      | CR                             | -           | CCyR                                |
| 39 F        | MLN<br>(aCML)                      | BCR                             | HU, понатиниб           | CR                             | -           | PCyR                                |
| 66 F        | MLN+спленомегали                   | TPR и ZMYM<br>2                 | HU                      | CR                             | -           | PCyR                                |
| 71 M        | MLN+EMD<br>(лимфома <sup>d</sup> ) | ZMYM<br>2                       | Гипер CVAD,<br>стероиды | CR                             | -           | CCyR                                |
| 50 M        | MLN+EMD<br>(лимфома)               | ZMYM<br>2                       | CHOEP                   | CR                             | CR          | CCyR                                |
| 78 F        | MLN+EMD<br>(миелоидная саркома)    | ZMYM<br>2                       | MITO-FLAG,<br>дауно     | PR                             | SD          | PCyR                                |

|             |  |           |                                     |   |           |                    |
|-------------|--|-----------|-------------------------------------|---|-----------|--------------------|
| <b>63 M</b> | MLN+EMD<br>(миелоидная саркома)          | ZMYM<br>2 | Отсутствует                         | <b>PR</b>                                 | <b>PD</b> | <b>CCyR</b>        |
| <b>60 M</b> | MLN+EMD<br>(миелоидная саркома)          | ZMYM<br>2 | FLAI                                | <b>PR</b>                                 | <b>PD</b> | <b>CCyR</b>        |
| <b>68 F</b> | MLN<br>бластная фаза<br>(лимфоидная)     | BCR       | NILG-ALL,<br>Blna, HU,<br>MTX-Ara-C | <b>PD</b><br>(миелоидный бластный кризис) | -         | <b>Отсутствует</b> |
| <b>67 M</b> | MLN<br>бластная фаза<br>(лимфоидная)     | BCR       | HU, HSCT                            | <b>CR</b>                                 | -         | <b>PCyR</b>        |
| <b>46 F</b> | MLN<br>бластная фаза<br>(лимфоидная)     | ZMYM<br>2 | R-IV, FLA,<br>понатиниб             | <b>CR</b>                                 | -         | <b>CCyR</b>        |
| <b>51 M</b> | MLN фаза<br>бластной клетки<br>(миелоид) | BCR       | CLAG-M                              | <b>PR</b>                                 | -         | <b>Отсутствует</b> |
| <b>41 F</b> | MLN фаза<br>бластной клетки<br>(миелоид) | TRIM24    | 3+7, MEC,<br>FLAI, AraC             | <b>SD</b>                                 | -         | <b>Отсутствует</b> |

CBC=общий анализ крови; NGS=секвенирование следующего поколения; PD=прогрессирующее заболевание; SD=стабильное заболевание

<sup>a</sup>Перечисленные партнеры по слиянию были определены NGS ретроспективно и не использовались для оценки соответствия пациента критериям отбора.

<sup>b</sup> CR: костный мозг (BM) с <5% бластов и нормальной клеточностью, нормальный общий анализ крови, полное разрешение EMD; PR, то же, что и CR, за исключением 50%

уменьшения бластов ВМ (и эквивалентов бластов), но с <5% оставшимися фиброзом и дисплазией.

<sup>c</sup> ССуR: 0% аномальных метафаз; РСyR: снижение на  $\geq 50\%$  аномальных метафаз

<sup>d</sup> Отсутствует на исходном уровне.

Сводка клинических и цитогенетических ответов также показана на Фигуре 82. 11 из 13 (85%) оцениваемых пациентов достигли клинического ответа, включая клинические и цитогенетические ответы, как показано ниже в Таблице 53.

**Таблица 53. Лучшие ответы**

| Лучшие ответы                        | ORR | CR (n) | PR (n) |
|--------------------------------------|-----|--------|--------|
| Клинические ответы <sup>a</sup>      | 85% | 7      | 4      |
| Цитогенетические ответы <sup>b</sup> | 77% | 6      | 4      |

<sup>a</sup>CR, костный мозг с <5% бластов и нормальной клеточностью, нормальный общий анализ крови, полное разрешение EMD; PR такой же, как CR, за исключением 50% уменьшения бластов костного мозга (и эквивалентов бластов), но с оставшимися фиброзом и дисплазией <5%.

<sup>b</sup>ССyR, 0% аномальных метафаз; РСyR, уменьшение на  $\geq 50\%$  аномальных метафаз.

На Фигурах 83 и 84 показаны исходные данные PET-сканирования пациента с миелопролиферацией и Т-лимфобластной лимфомой (TLL) до (Фиг. 83) и после (Фиг. 84) лечения Соединением 1. Пациентом был мужчина 50 лет с миелопролиферацией и TLL, который получал химиотерапию СНОЕР (химиотерапия циклофосфамидом, доксорубицином, этопозидом, винкристином и преднизолоном) без ответа. У пациента обнаружена парааортальная лимфаденопатия и большая селезенка. Его цитогенетика показывает слияние ZMYM2-FGFR1 После ежедневного приема 13,5 мг Соединения 1 (2 недели приема, 1 неделя перерыва) пациент достиг полной цитогенетической ремиссии и полной ремиссии лимфатических узлов при PET-сканировании через 4 месяца (начало цикла 6). Кроме того, разрешилась спленомегалия. Пациент продолжал лечение более 1,5 лет с минимальными побочными эффектами.

#### *Безопасность и переносимость*

Соединение 1 обычно хорошо переносилось. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением (TRAE), были гиперфосфатемия (n=9; 64%; купирование с помощью диеты и фосфатсвязывающих средств), диарея (n=5; 36%), алопеция (n=4; 29%), повышенная щелочная фосфатаза крови (n=3, 21%), диспепсия, утомляемость и стоматит (n=2; по 14%). У трех пациентов были TRAE 3 степени: диарея (n=1; привела к снижению дозы); лейкопения (n=1); и повышение щелочной фосфатазы (n=1; привело к прекращению приема Соединения 1). У двух пациентов были летальные TEAE, не связанные с лечением. Один пациент умер из-за полиорганной недостаточности и прогрессирования заболевания. Один пациент умер от хлоромы, миелоидной саркомы и септического шока.

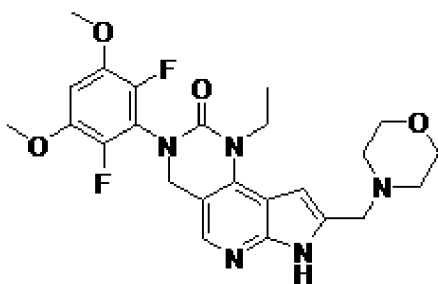
#### *Заключение*

Соединение 1 показало клиническую и цитогенетическую активность. Частота клинического ответа составила 65% (CR у 7 пациентов и PR у 4 пациентов). Частота основного цитогенетического ответа составила 77% (CCyR у 6 пациентов и PCyR у 4 пациентов). Соединение 1 обычно хорошо переносилось пациентами в исследовании.

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным здесь, будут очевидны квалифицированным специалистам в данной области из предыдущего описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, заявки на патенты и публикации, цитируемые в настоящей заявке, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Твердая форма Соединения 1, имеющая формулу:



Соединение 1

где твердая форма имеет кристаллическую Форму I.

2. Твердая форма по п. 1, имеющая один или несколько характеристических пиков порошковой рентгеновской дифракции («XRPD»), выбранных из около 6,8, около 12,9, около 25,4, около 25,8, около 26,2 и около 27,5 градусов 2-тета.

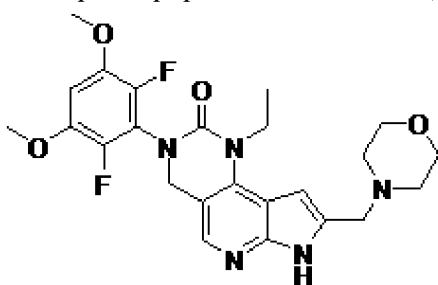
3. Твердая форма по пп. 1 или 2, имеющая диаграмму XRPD с характеристическими пиками, как по существу показано на Фигуре 1.

4. Твердая форма по любому из пп. 1-3, имеющая по меньшей мере один эндотермический пик при температуре около 276°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии («DSC» - differential scanning calorimetry).

5. Твердая форма по любому из пп. 1-3, имеющая термограмму DSC, по существу такую, как изображена на Фигуре 2.

6. Твердая форма по любому из пп. 1-3, имеющая термограмму термогравиметрического анализа («TGA»), по существу такую, как изображена на Фигуре 3.

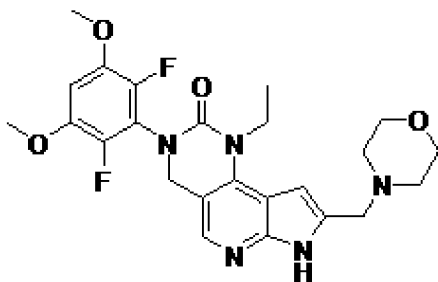
7. Твердая форма Соединения 1, имеющая формулу:



Соединение 1

где твердая форма имеет кристаллическую Форму II, Форму III, Форму IV, Форму V, Форму VI, Форму VII, Форму VIII, Форму IX, Форму X, Форму XI, Форму XII, Форму XIII, Форму XIV, Форму XV, Форму XVI, Форму XVII, Форму XVIII, Форму XIX, Форму XX, Форму XXI, Форму XXII, Форму XXIII, Форму XXIV, Форму XXV или Форму XXVI.

8. Твердая форма Соединения 1, имеющая формулу:



Соединение 1

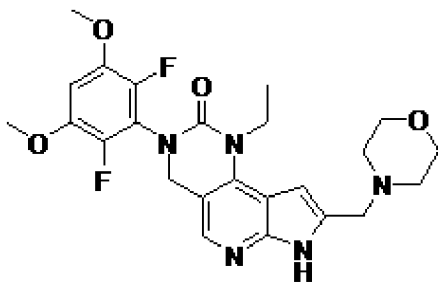
где твердая форма является аморфной.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из пп. 1-8 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

10. Способ ингибирования фермента FGFR (англ. - Fibroblast Growth Factor Receptors), включающий приведение фермента в контакт с твердой формой по любому из пп. 1-8 или композицией по п. 9.

11. Способ лечения рака у пациента, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из пп. 1-8 или композиции по п. 9.

12. Способ получения Формы I Соединения 1, имеющего формулу



Соединение 1

включающий кристаллизацию Соединения 1 из растворителя.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что растворитель представляет собой смесь дихлорметана и метил-трет-бутилового эфира.

14. Способ по п. 12, отличающийся тем, что кристаллизация включает а) нагревание раствора Соединения 1 в растворителе до повышенной температуры в течение первого периода времени и б) охлаждение до пониженной температуры в течение второго периода времени.

15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что повышенная температура составляет  $\geq 35$  °С.

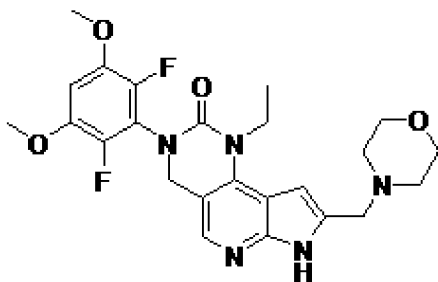
16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что первый период времени составляет более 5 часов.

17. Способ по п. 14, отличающийся тем, что пониженная температура составляет около 23 °С.

18. Способ по п. 14, в котором второй период времени превышает 10 ч.

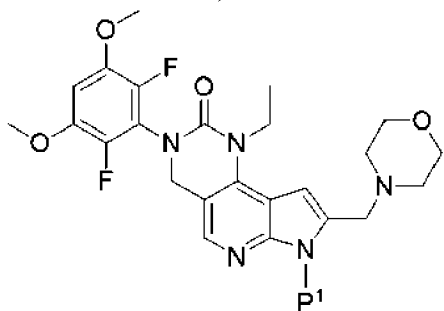
19. Способ получения Соединения 1, имеющего формулу





Соединение 1

включающий: а) снятие защиты с соединения F8, имеющего формулу:



Соединение F8

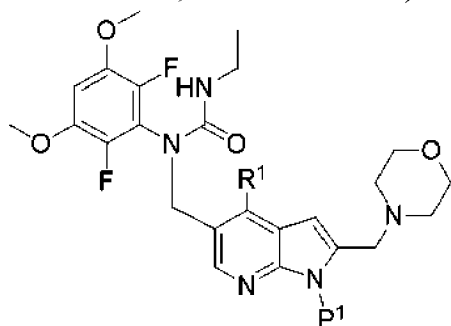
с основанием с получением Соединения 1, где P<sup>1</sup> представляет собой аминозащитную группу.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что P<sup>1</sup> Соединения F8 представляет собой фенилсульфонил.

21. Способ по пп. 19 или 20, отличающийся тем, что основание на стадии а) представляет собой водный NaOH.

22. Способ по любому из пп. 19-21, отличающийся тем, что снятие защиты на стадии а) проводят в растворителе, содержащем 1,4-диоксан.

23. Способ по любому из пп. 19-22, отличающийся тем, что Соединение F8 получают способом, включающим б) взаимодействие соединения F7, имеющего формулу:

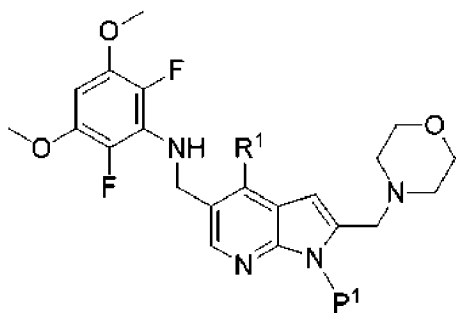


Соединение F7

с основанием, где P<sup>1</sup> представляет собой аминозащитную группу, и R<sup>1</sup> представляет собой Cl, Br или I.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что основание на стадии б) представляет собой гексаметилдисилазид лития.

25. Способ по пп. 23 или 24, отличающийся тем, что соединение F7 получают способом, включающим в) взаимодействие Соединения F6, имеющего формулу:



Соединение F6

где  $P^1$  представляет собой аминозащитную группу, и  $R^1$  представляет собой Cl, Br или I;

с этилизоцианатом.

26. Способ по п. 25, отличающийся тем, что взаимодействие на стадии с) проводят в присутствии кислоты.

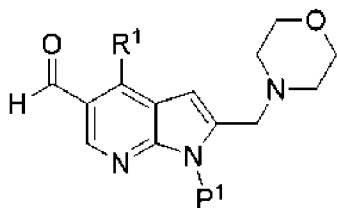
27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что кислота на стадии с) представляет собой метансульфоновую кислоту.

28. Способ по любому из пп. 25-27, дополнительно включающий очистку Соединения F7.

29. Способ по п. 28, отличающийся тем, что очистка включает смешивание соединения F7 с первым органическим растворителем при повышенной температуре с получением первой смеси; фильтрование первой смеси для получения первого твердого вещества; смешивание первого твердого вещества с водой для получения второй смеси; фильтрование второй смеси для получения второго твердого вещества; и смешивание второго твердого вещества со вторым органическим растворителем.

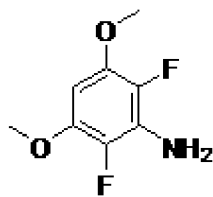
30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что первый органический растворитель включает ацетонитрил, а второй органический растворитель включает гептан.

31. Способ по любому из пп. 25-30, отличающийся тем, что соединение F6 получают способом, включающим d) взаимодействие соединения F4, имеющего формулу:



Соединение F4

с соединением F5, имеющим формулу:



Соединение F5

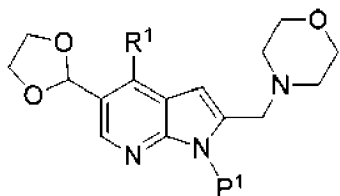
в присутствии кислоты Льюиса и восстанавливающего агента, где  $P^1$  представляет собой аминозащитную группу, и  $R^2$  представляет собой Cl, Br или I.

32. Способ по п. 31, отличающийся тем, что кислота Льюиса на стадии d)

представляет собой хлортриметилсилан.

33. Способ по п. 31, отличающийся тем, что восстанавливающий агент на стадии d) представляет собой  $\text{NH}_3$ -THF.

34. Способ по любому из пп. 31-33, отличающийся тем, что соединение F4 получают способом, включающим e) взаимодействие соединения F3, имеющего формулу:

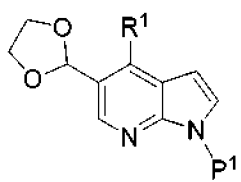


Соединение F3

с кислотой, где  $\text{P}^1$  представляет собой аминозащитную группу.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что кислота на стадии e) представляет собой HCl.

36. Способ по пп. 34 или 35, отличающийся тем, что соединение F3 получают способом, включающим f) взаимодействие соединения F2, имеющего формулу:



Соединение F2

с N-формилморфолином в присутствии основания с образованием смеси; и приведение смеси в контакт с морфолином и кислотой в присутствии восстанавливающего агента.

37. Способ по п. 36, отличающийся тем, что основание на стадии f) представляет собой диизопропиламид лития.

38. Способ по пп. 36 или 37, отличающийся тем, что кислота на стадии f) представляет собой уксусную кислоту.

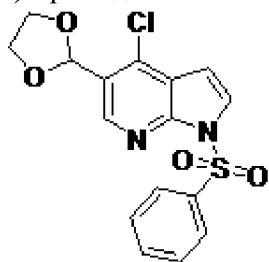
39. Способ по любому из пп. 36-38, отличающийся тем, что восстанавливающий агент на стадии f) представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

40. Способ по любому из пп. 19-39, отличающийся тем, что  $\text{P}^1$  Соединения F2 представляет собой бензолсульфонил.

41. Способ по любому из пп. 19-40, отличающийся тем, что  $\text{R}^1$  представляет собой Cl.

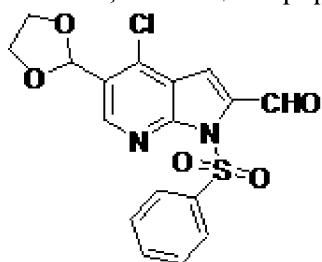
42. Способ получения Соединения 1, включающий:

а) приведение в контакт Соединения 2 формулы:



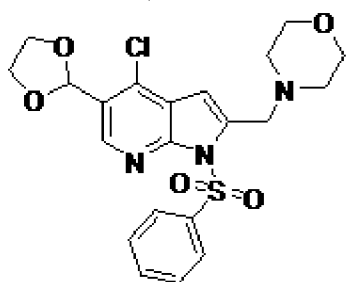
Соединение 2

в контакт с N-формилморфлином в присутствии основания с образованием Соединения 2а, имеющего формулу:



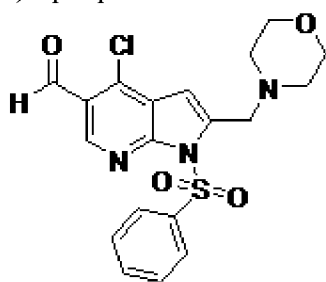
Соединение 2а;

б) взаимодействие Соединения 2а с морфолином в присутствии кислоты и восстанавливающего агента с образованием Соединения 3, имеющего формулу:



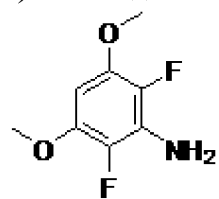
Соединение 3;

с) превращение Соединения 3 в Соединение 4, имеющее формулу:



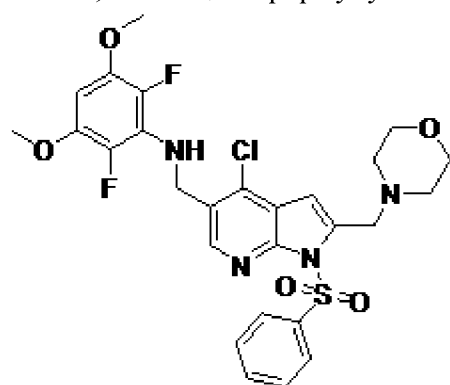
Соединение 4;

д) взаимодействие Соединения 4 с Соединением 5, имеющим формулу:



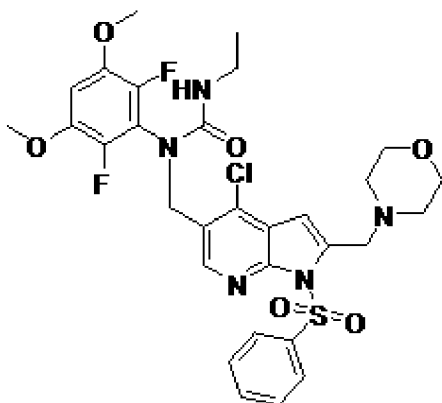
Соединение 5

в присутствии кислоты Льюиса и восстанавливающего агента с образованием Соединения 6, имеющего формулу:



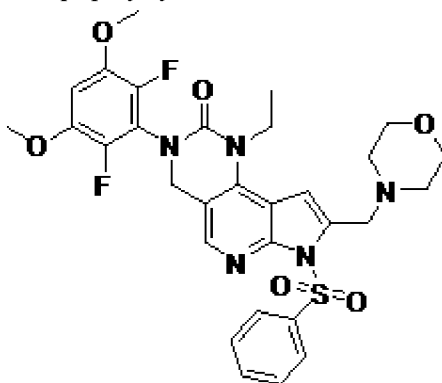
Соединение 6;

е) взаимодействие Соединения 6 с этилизоцианатом с образованием Соединения 7, имеющего формулу:



Соединение 7

ф) приведение Соединения 7 в контакт с основанием с образованием Соединения 8, имеющего формулу:



Соединение 8

и,

g) приведение Соединения 8 в контакт с основанием.

43. Способ по п. 42, дополнительно включающий перекристаллизацию Соединения 1 в растворителе с получением Формы I Соединения 1.

44. Способ по пп. 42 или 43, отличающийся тем, что основание на стадии а) представляет собой диизопропиламид лития.

45. Способ по любому из пп. 42-44, отличающийся тем, что кислота на стадии б) представляет собой уксусную кислоту, а восстанавливающий агент представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

46. Способ по любому из пп. 42-45, отличающийся тем, что превращение на стадии с) проводят в присутствии водной соляной кислоты.

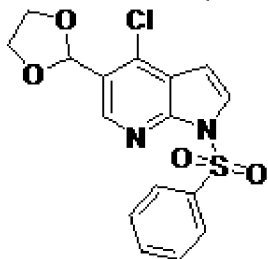
47. Способ по любому из пп. 42-46, отличающийся тем, что на стадии d) кислота Льюиса представляет собой хлортриметилсилан, а восстанавливающий агент представляет собой  $\text{NH}_3\text{-THF}$ .

48. Способ по любому из пп. 42-47, отличающийся тем, что взаимодействие на стадии е) дополнительно включает очистку Соединения 7.

49. Способ по любому из пп. 42-48, отличающийся тем, что основание на стадии ф) представляет собой гексаметилдисилазид лития.

50. Способ по любому из пп. 42-49, отличающийся тем, что основание на стадии g) представляет собой NaOH.

51. Способ получения Соединения 2, имеющего формулу:



Соединение 2

включающий:

приведение 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина в контакт с окислителем с образованием 7-оксида 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина;

взаимодействие 7-оксида 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина с хлорирующим агентом с образованием 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина;

взаимодействие 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина с триизопропилсилилхлоридом с образованием 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина;

взаимодействие 4-хлор-1-(триизопропилсилил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина с *N,N*-диметилформамидом в присутствии основания с образованием 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида;

взаимодействие 4-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида с бензолсульфонилхлоридом в присутствии основания с образованием 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида; и

взаимодействие 4-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегида с этиленгликолем в присутствии кислоты с образованием Соединения 2.

52. Способ по п. 51, отличающийся тем, что окислитель на стадии а) представляет собой *m*-хлорпероксибзойную кислоту.

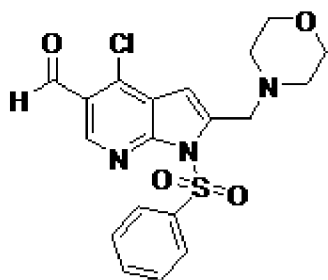
53. Способ по пп. 51 или 52, отличающийся тем, что хлорирующий агент на стадии б) представляет собой метансульфонилхлорид.

54. Способ по любому из пп. 51-53, отличающийся тем, что основание на стадии д) представляет собой *s*-BuLi.

55. Способ по любому из пп. 51-54, отличающийся тем, что основание на стадии е) представляет собой карбонат цезия.

56. Способ по любому из пп. 51-55, отличающийся тем, что кислота на стадии ф) представляет собой *p*-толуолсульфоновую кислоту.

57. Способ получения Соединения 4, имеющего формулу:



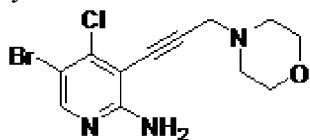
Соединение 4

включающий:

приведение 2-амино-4-хлорпиридина в контакт с бромлирующим агентом с образованием 5-бром-4-хлорпиридин-2-амина;

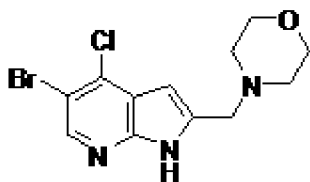
приведение 5-бром-4-хлорпиридин-2-амина с иодирующим агентом с образованием 5-бром-4-хлор-3-иодпиридин-2-амина;

взаимодействие 5-бром-4-хлор-3-иодпиридин-2-амина с 4-(проп-2-инил)морфолином в присутствии катализатора с образованием Соединения 9, имеющего формулу:



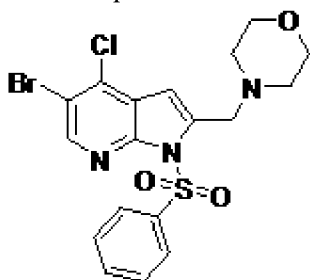
Соединение 9

взаимодействие Соединения 9 с основанием с образованием Соединения 10, имеющего формулу:



Соединение 10

взаимодействие соединения 10 с бензолсульфонилхлоридом в присутствии основания с образованием соединения 11, имеющего формулу:



Соединение 11

приведение соединения 11 в контакт с агентом галогенида алкилмагния с образованием смеси и добавление N, N-диметилформамида к смеси с получением Соединения 4.

58. Способ по п. 57, отличающийся тем, что бромлирующий агент на стадии а) представляет собой N-бромсукцинимид.

59. Способ по пп. 57 или 58, отличающийся тем, что иодирующий агент на стадии б) представляет собой иод.

60. Способ по любому из пп. 57-59, отличающийся тем, что стадию b) проводят в присутствии серной кислоты и периодной кислоты.

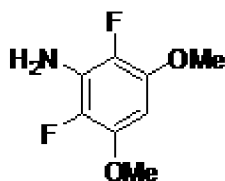
61. Способ по любому из пп. 57-60, отличающийся тем, что катализатор на стадии с) представляет собой комбинацию CuI и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

62. Способ по любому из пп. 57-61, отличающийся тем, что основание на стадии d) представляет собой KOtBu.

63. Способ по любому из пп. 57-62, отличающийся тем, что основание на стадии e) представляет собой NaN.

64. Способ по любому из пп. 57-63, отличающийся тем, что агент галогенида алкилмагния на стадии f) представляет собой хлорид изопропилмагния.

65. Способ получения Соединения 5, имеющего формулу:



Соединение 5

включающий:

приведение пентафторбензойной кислоты в контакт с алкиловым спиртом в присутствии кислоты с образованием метилпентафторбензоата;

взаимодействие пентафторбензоата с бензиламином в присутствии основания с образованием метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоата;

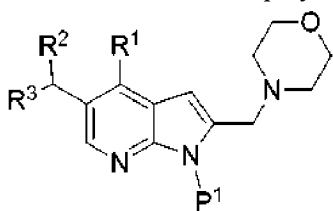
приведение метил-4-(бензиламино)-2,3,5,6-тетрафторбензоата в контакт с метоксидом натрия с образованием смеси; добавление воды к смеси с образованием 4-(бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты;

нагревание 4-(бензиламино)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойной кислоты с образованием N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина; и

взаимодействие N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианилина с формиатом аммония в присутствии палладия на угле с образованием Соединения 5.

66. Способ по п. 65, отличающийся тем, что алкиловый спирт на стадии a) представляет собой метанол, а основание на стадии b) представляет собой N, N-диизопропиламин.

67. Соединение Формулы F1:



F1

или его соль, где:

P<sup>1</sup> представляет собой аминозащитную группу;

R<sup>1</sup> представляет собой Cl, Br или I;

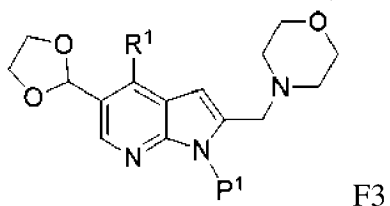
R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> каждый независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкокси; или



$R^2$  и  $R^3$ , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 1,3-диоксолан-2-ил или 1,3-диоксан-2-ил; или

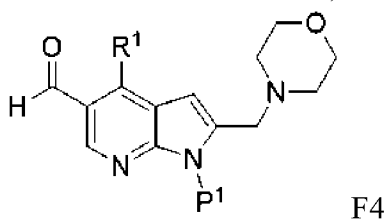
$R^2$  и  $R^3$  вместе образуют оксо.

68. Соединение по п. 67, имеющее Формулу F3:



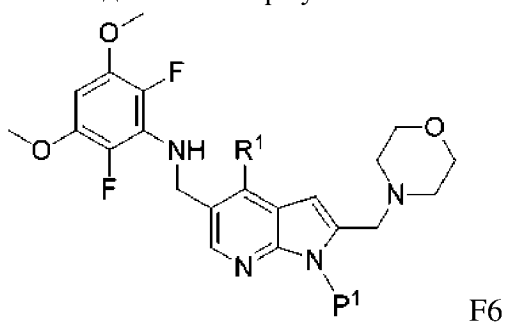
или его соль.

69. Соединение по п. 67, имеющее Формулу F4:



или его соль.

70. Соединение Формулы F6:

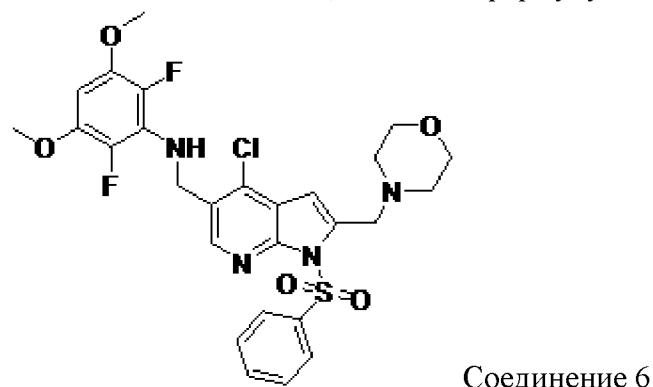


или его соль, где:

$P^1$  представляет собой аминозащитную группу;

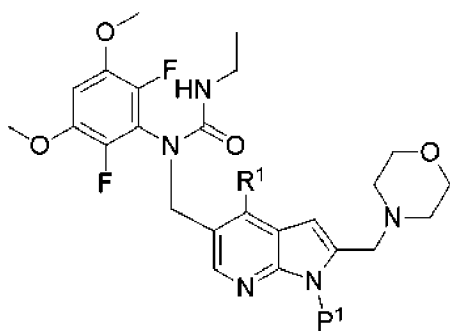
$R^1$  представляет собой Cl, Br или I.

71. Соединение по п. 70, имеющее формулу:



или его соль.

72. Соединение Формулы F7:



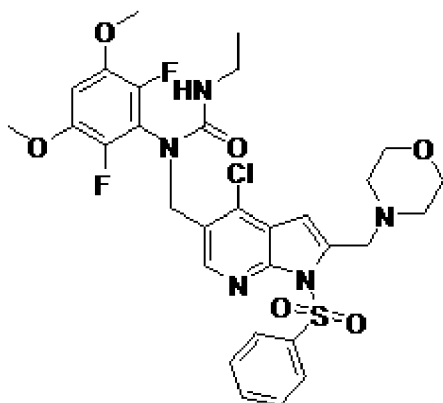
F7

или его соль, где:

P<sup>1</sup> представляет собой аминозащитную группу;

R<sup>1</sup> представляет собой Cl, Br или I.

73. Соединение по п. 72, имеющее формулу:

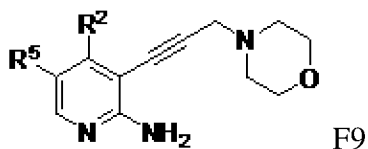


Соединение 7

или его соль.

74. Соединение по любому из пп. 67-70 и 72 или его соль, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой Cl.

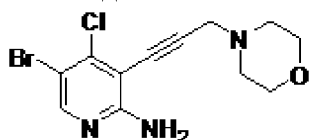
75. Соединение Формулы F9:



F9

или его соль, отличающееся тем, что R<sup>2</sup> и R<sup>5</sup> каждый независимо представляет собой Br, Cl или I.

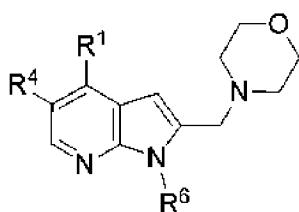
76. Соединение по п. 75, имеющее формулу:



Соединение 9

или его соль.

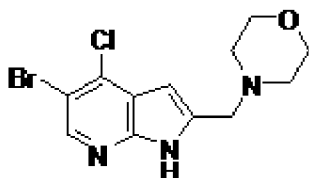
77. Соединение Формулы F10:



F10

или его соль, где каждый из  $R^1$  и  $R^4$  независимо представляет собой Br, Cl или I, и  $R^6$  представляет собой H или бензолсульфонил.

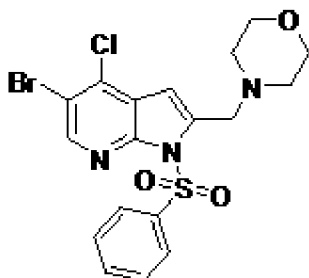
78. Соединение по п. 77, имеющее формулу:



Соединение 10

или его соль.

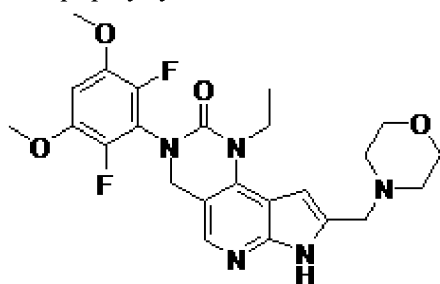
79. Соединение по п. 77, имеющее формулу:



Соединение 11

или его соль.

80. Способ лечения холангиокарциномы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, имеющего формулу:



Соединение 1.

81. Способ по п. 80, отличающийся тем, что холангиокарцинома представляет собой распространенную или метастатическую холангиокарциному.

82. Способ по п. 80, отличающийся тем, что холангиокарцинома является неоперабельной.

83. Способ по п. 80, отличающийся тем, что холангиокарцинома является внутрипеченочной.

84. Способ по п. 80, отличающийся тем, что холангиокарцинома является внепеченочной.

85. Способ по п. 80, отличающийся тем, что холангиокарцинома является хиллярной

или перихилярной.

86. Способ по п. 80, отличающийся тем, что холангиокарцинома является дистальной внепеченочной.

87. Способ по любому из пп. 80-86, отличающийся тем, что холангиокарцинома характеризуется опухолями, генетически измененными FGF/FGFR.

88. Способ по п. 87, отличающийся тем, что опухоль демонстрирует транслокации гена FGFR2.

89. Способ по п. 88, отличающийся тем, что транслокация гена FGFR2 выбрана из группы, состоящей из FGFR2-BICC1, FGFR2-ANCYL1, FGFR2-MACF1, перестройки FGFR2 в интроне 17.

90. Способ по п. 87, отличающийся тем, что опухоль демонстрирует изменения FGF/FGFR, отличные от транслокаций FGFR2.

91. Способ по любому из пп. 80-86, отличающийся тем, что холангиокарцинома не демонстрирует опухоли с генетически измененными FGF/FGFR.

92. Способ по любому из пп. 80-91, отличающийся тем, что по меньшей мере одно предыдущее лечение было неэффективным для пациента.

93. Способ по п. 92, отличающийся тем, что предыдущее лечение представляет собой хирургическое вмешательство или лучевую терапию.

94. Способ по любому из пп. 80-93, отличающийся тем, что у пациента в анамнезе имеется гепатит.

95. Способ по п. 94, отличающийся тем, что гепатит представляет собой хронический гепатит В или гепатит С.

96. Способ по любому из пп. 80-95, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят перорально.

97. Способ по любому из пп. 80-96, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят один раз в день.

98. Способ по любому из пп. 80-96, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в суточной дозе от около 5 мг до около 20 мг.

99. Способ по любому из пп. 80-96, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в суточной дозе от около 10 мг до около 15 мг.

100. Способ по любому из пп. 80-96, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в суточной дозе около 13,5 мг.

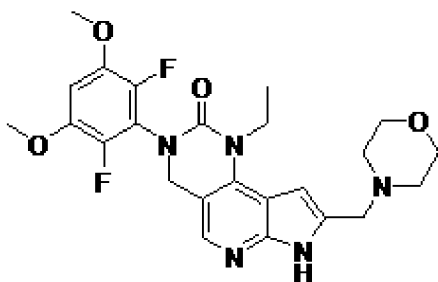
101. Способ по любому из пп. 80-100, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в виде таблетки.

102. Способ по п. 101, отличающийся тем, что таблетка содержит от около 1 мг до около 10 мг Соединения 1.

103. Способ по п. 101, отличающийся тем, что таблетка содержит от около 1 мг до около 5 мг Соединения 1.

104. Способ по п. 101, отличающийся тем, что таблетка содержит около 2 мг или около 4,5 мг Соединения 1.

105. Способ лечения миелоидных/лимфоидных новообразований у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества Соединения 1, имеющего формулу:



Соединение 1.

106. Способ по п. 105, отличающийся тем, что миелоидно-лимфоидное новообразование представляет собой 8p11 миелопролиферативный синдром.

107. Способ по п. 105, отличающийся тем, что миелоидное/лимфоидное новообразование ассоциировано с эозинофилией.

108. Способ по п. 105, отличающийся тем, что миелоидное/лимфоидное новообразование демонстрирует транслокацию 8p11.

109. Способ по п. 108, отличающийся тем, что транслокация 8p11 ассоциирована с активацией FGFR1.

110. Способ по любому из пп. 105-109, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят перорально.

111. Способ по любому из пп. 105-110, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят один раз в день.

112. Способ по любому из пп. 105-111, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в суточной дозе от около 5 мг до около 20 мг.

113. Способ по любому из пп. 105-111, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в суточной дозе от около 10 мг до около 15 мг.

114. Способ по любому из пп. 105-111, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в суточной дозе около 13,5 мг.

115. Способ по любому из пп. 105-114, отличающийся тем, что Соединение 1 вводят в виде таблетки.

116. Способ по п. 115, отличающийся тем, что таблетка содержит от около 1 мг до около 10 мг Соединения 1.

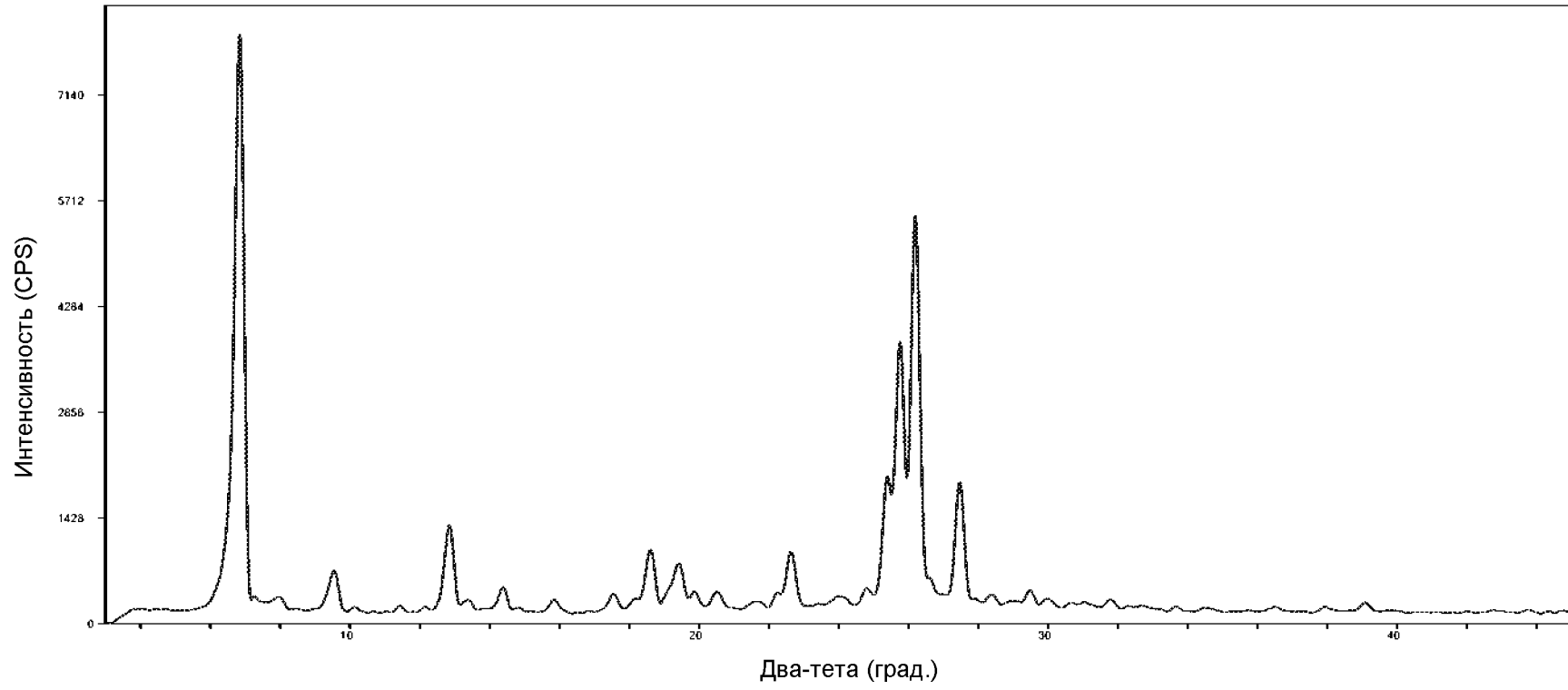
117. Способ по п. 115, отличающийся тем, что таблетка содержит от около 1 мг до около 5 мг Соединения 1.

118. Способ по п. 115, отличающийся тем, что таблетка содержит около 2 мг или около 4,5 мг Соединения 1.

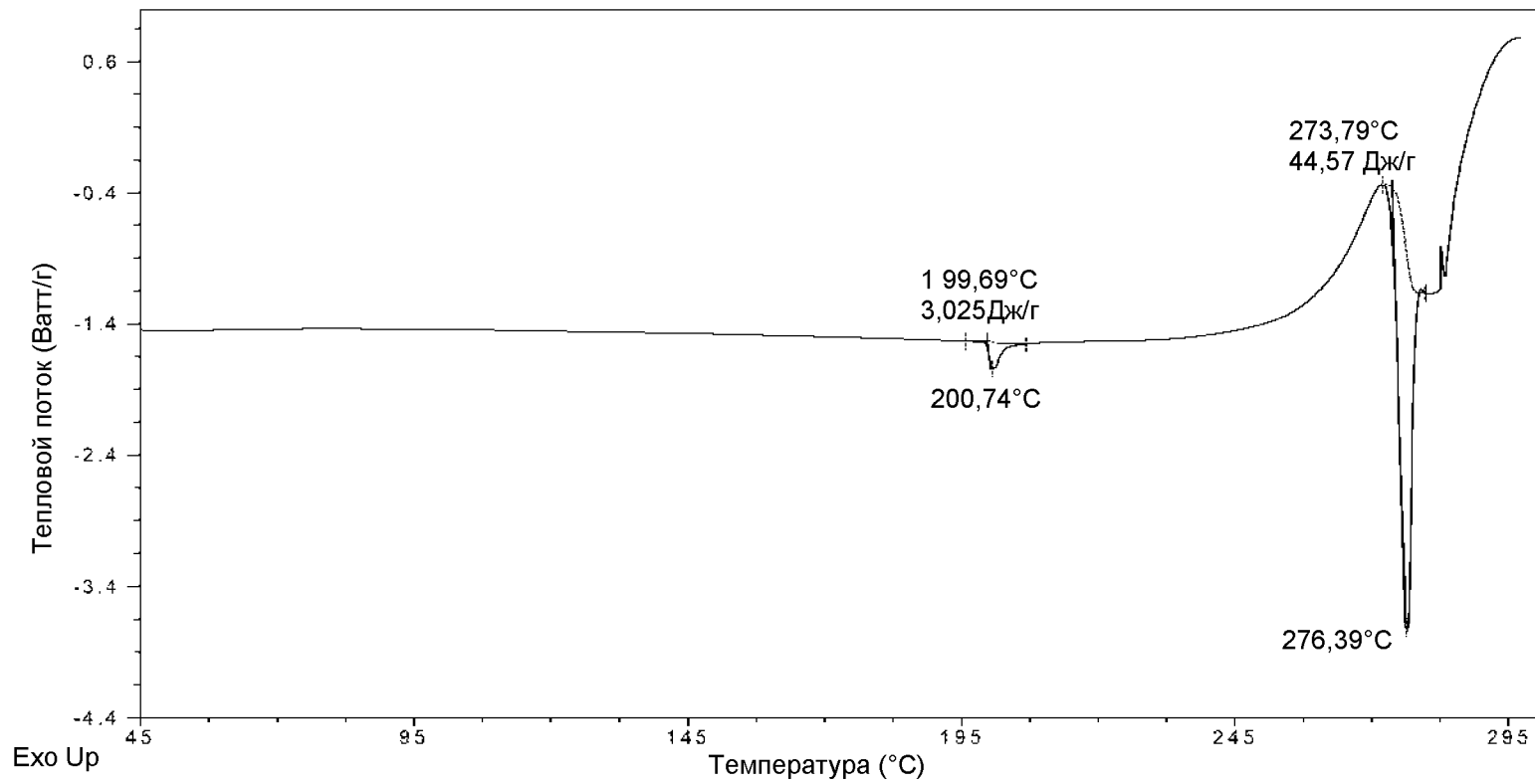
119. Способ повышения выживаемости или выживаемости без прогрессирования у пациента с холангиокарциномой, при котором холангиокарцинома характеризуется слиянием FGFR2, включающий введение пациенту Соединения 1.

По доверенности

ФИГ. 1

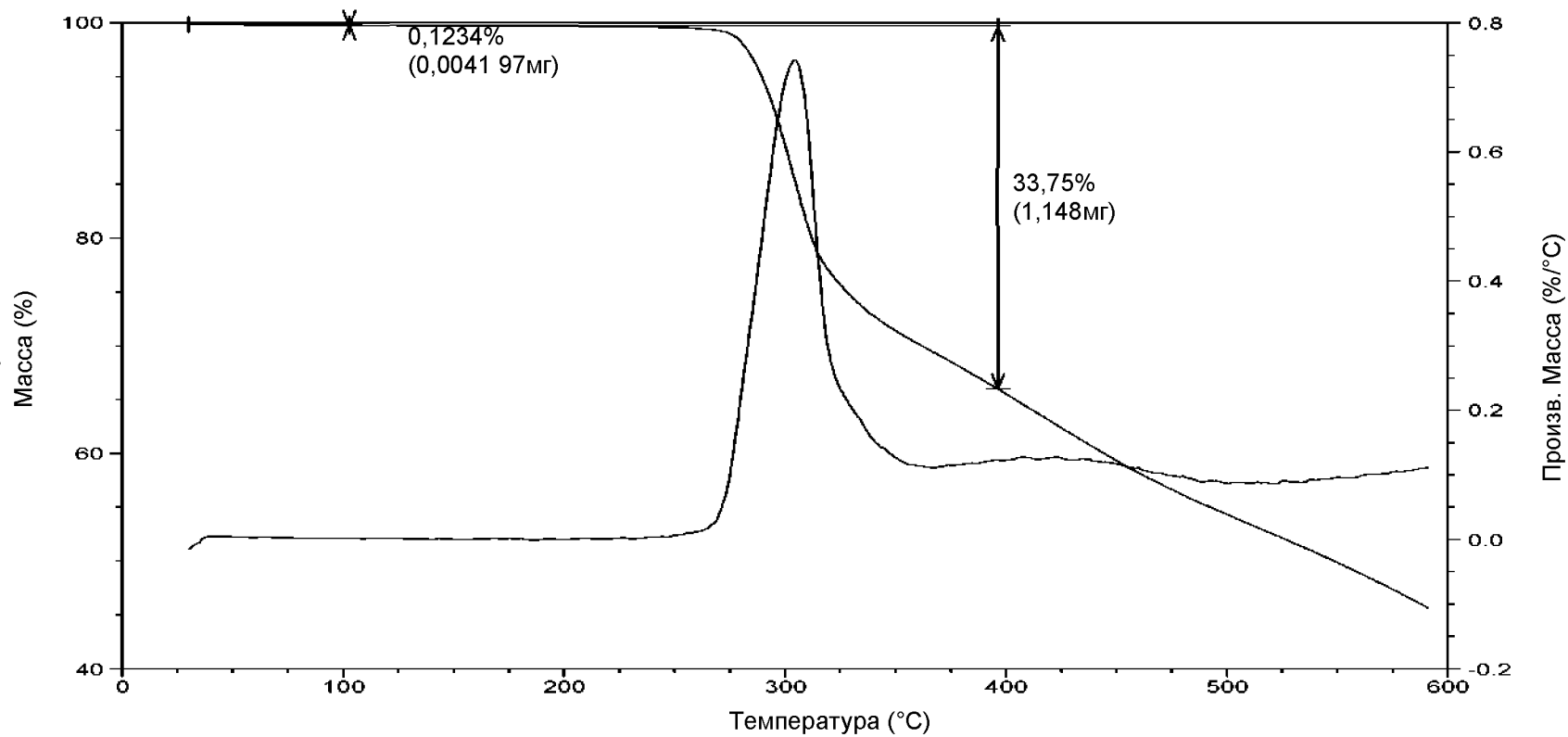


ФИГ. 2



2/84

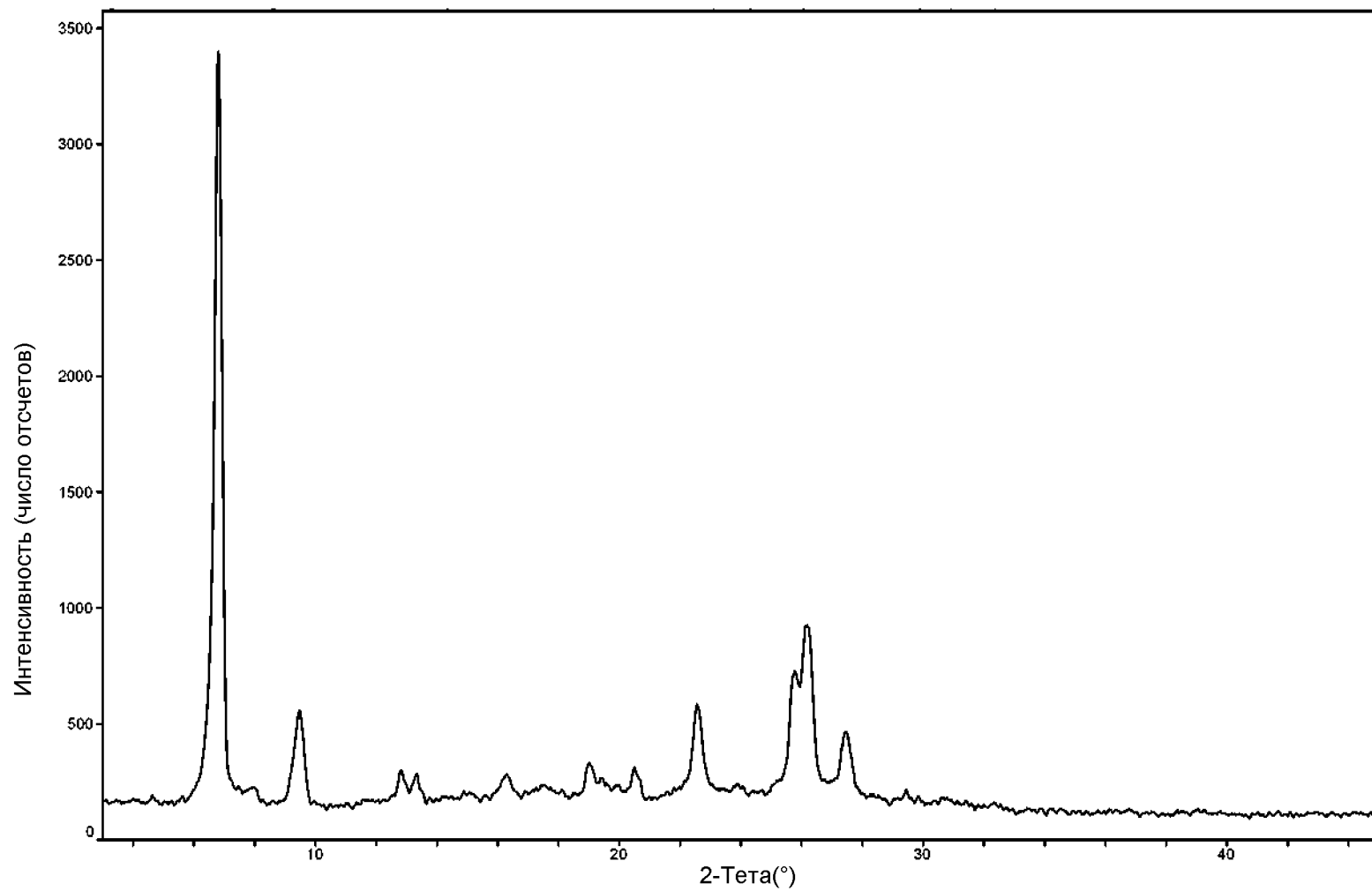
ФИГ. 3



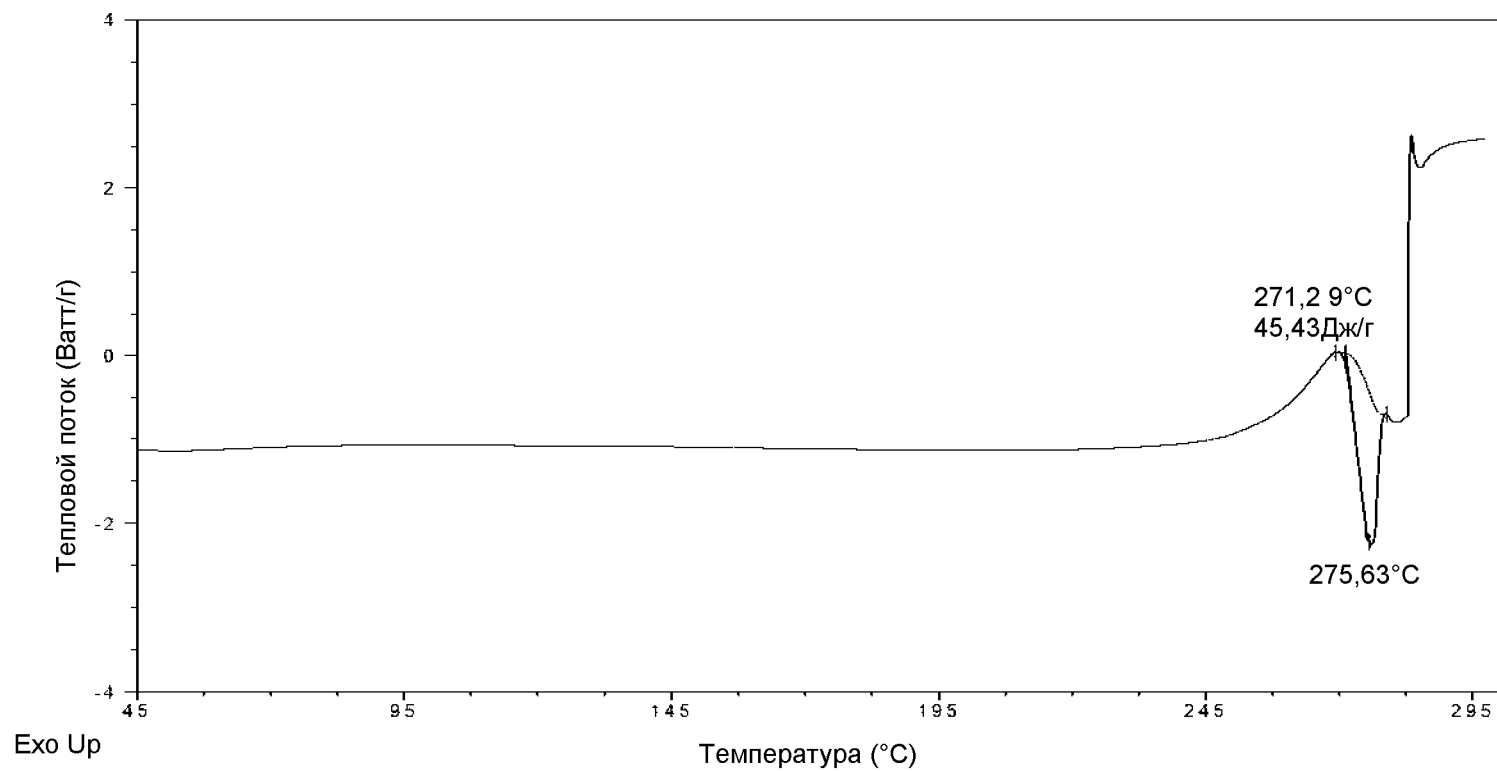
Универсальные инструменты V4.5A TA



ФИГ. 4

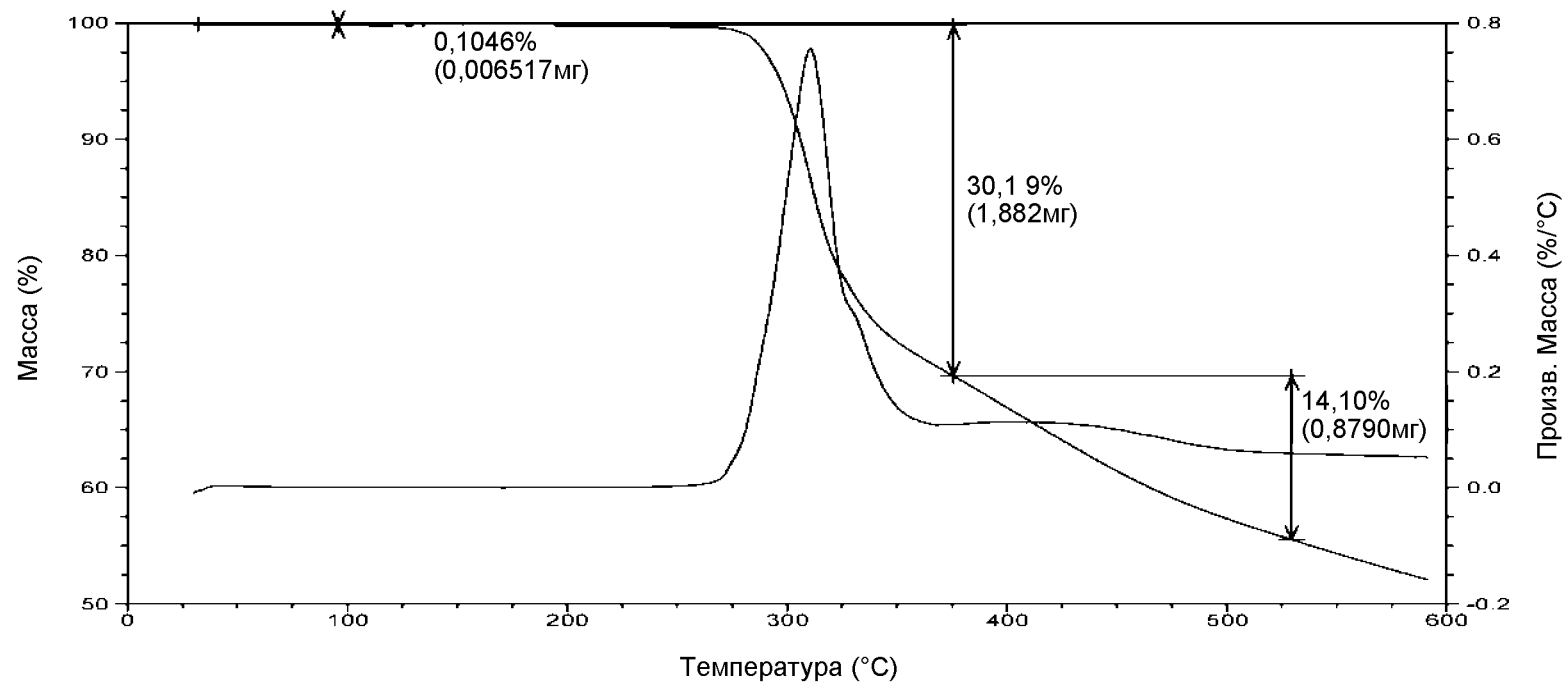


ФИГ. 5



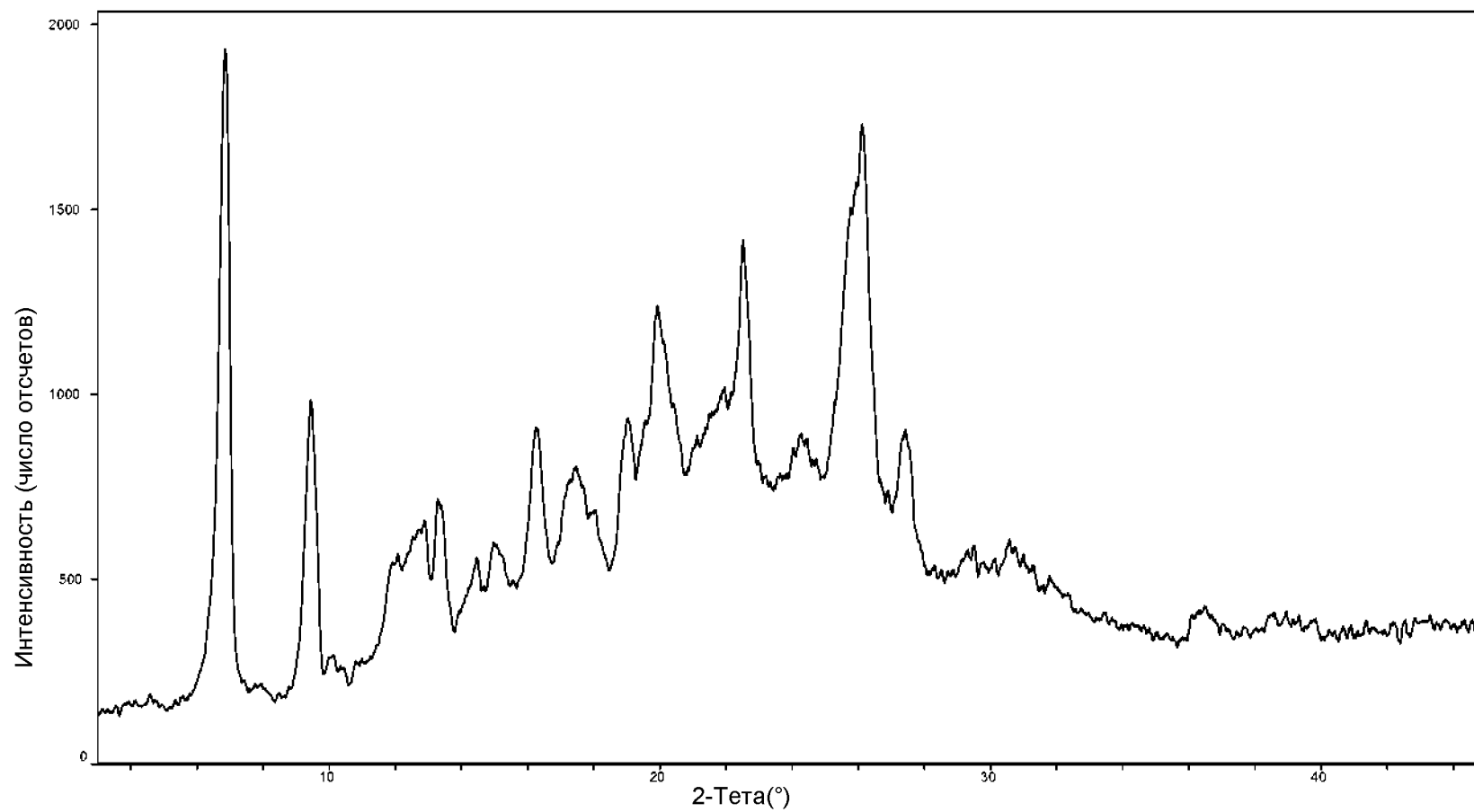
5/84

ФИГ. 6

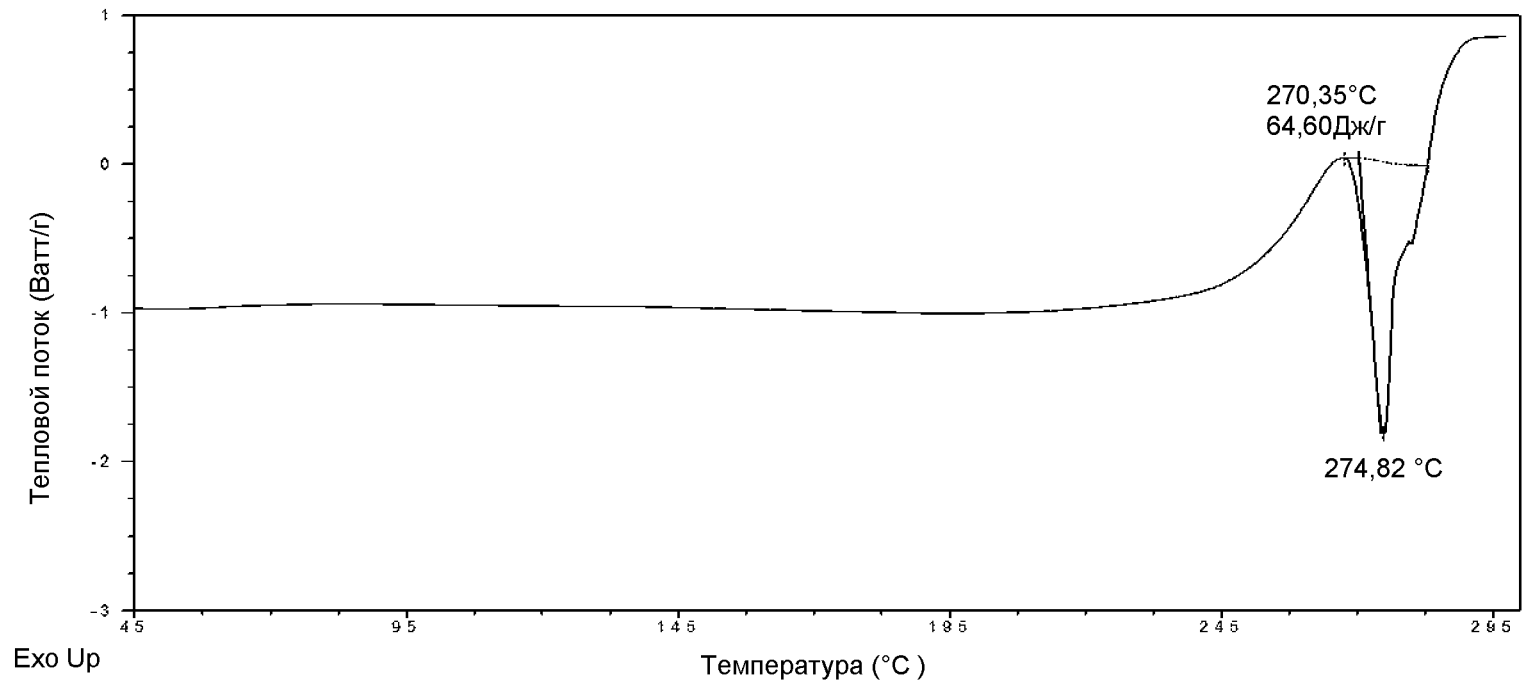


Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 7

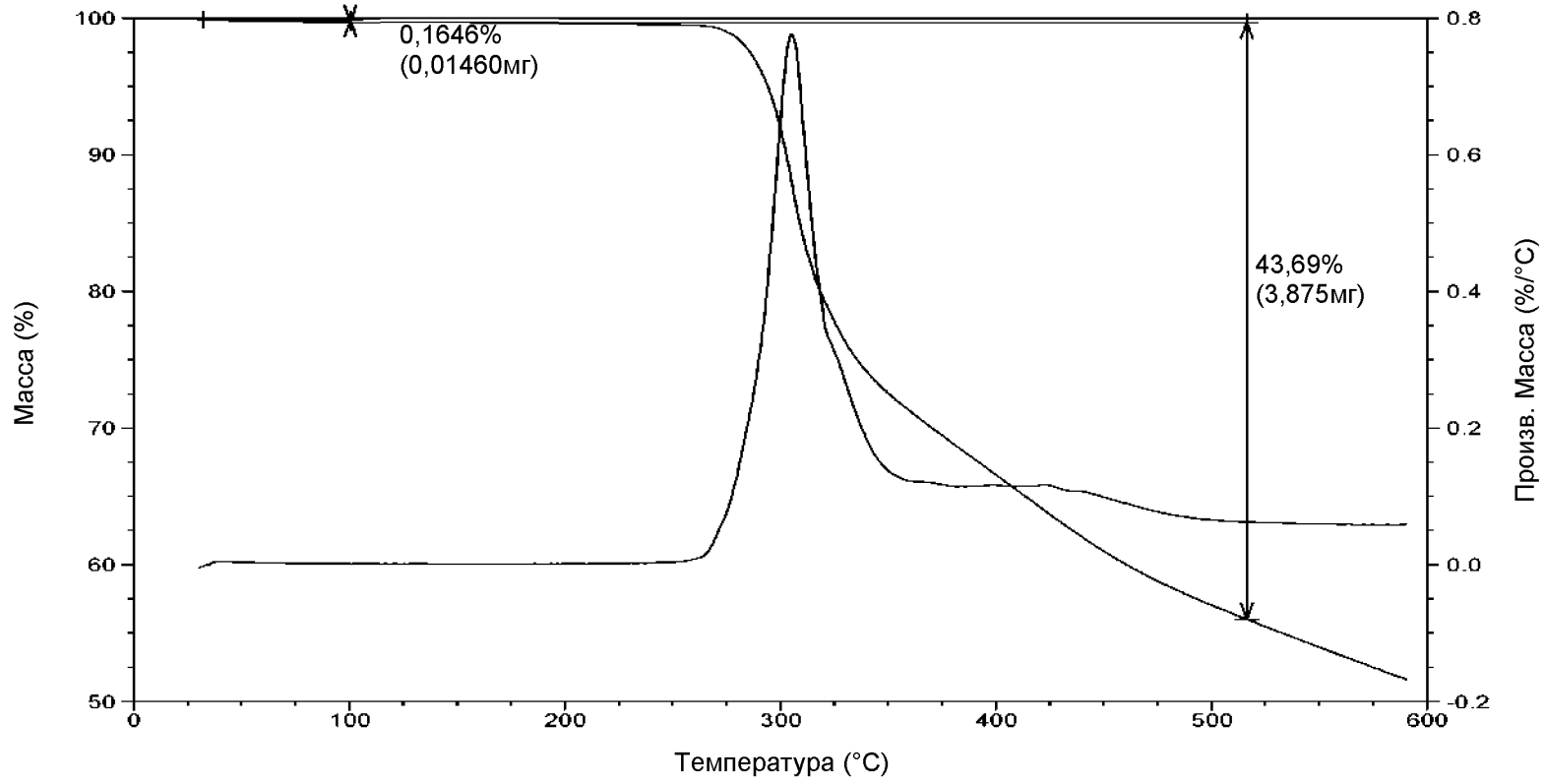


ФИГ. 8



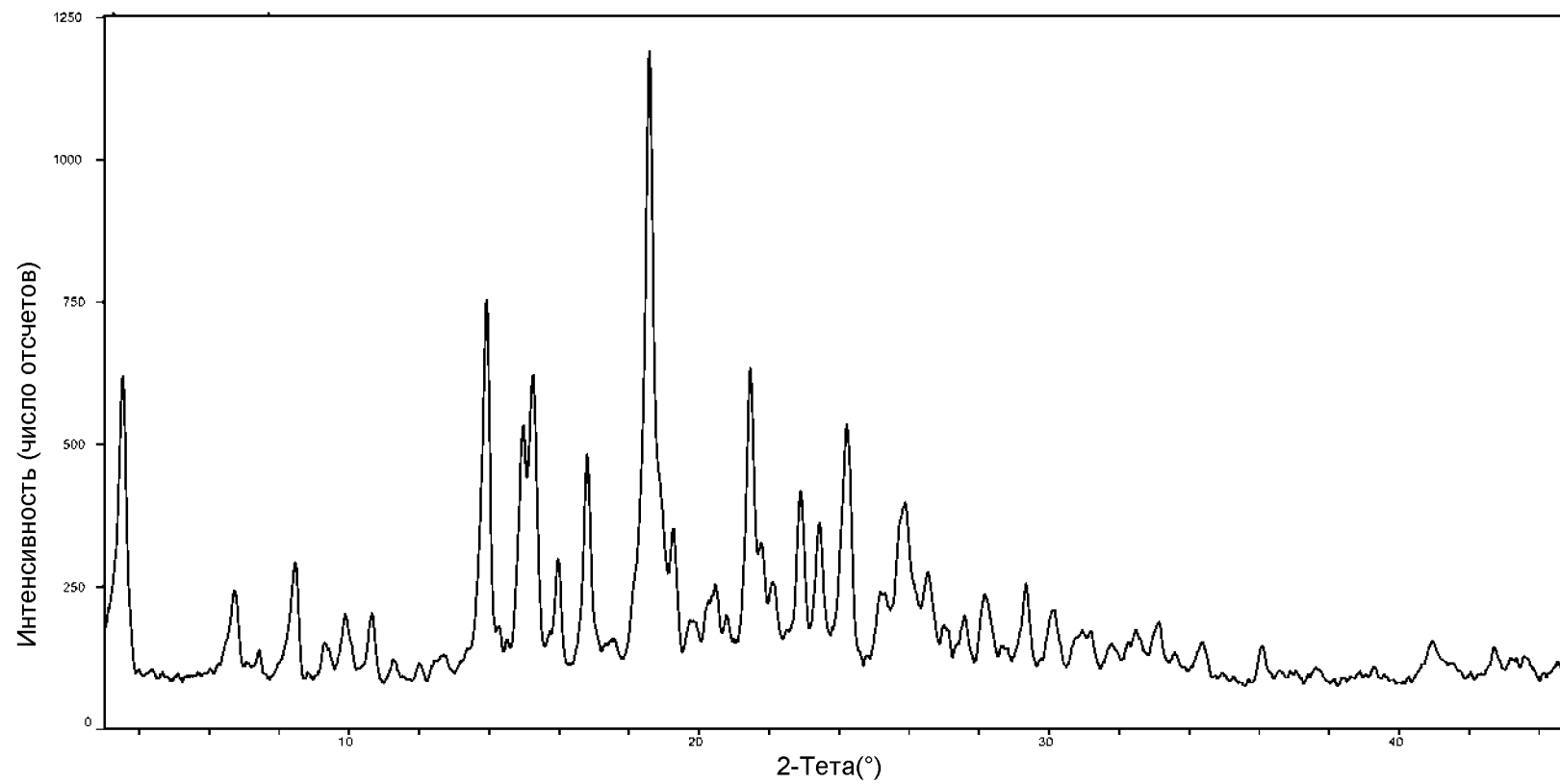
Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 9

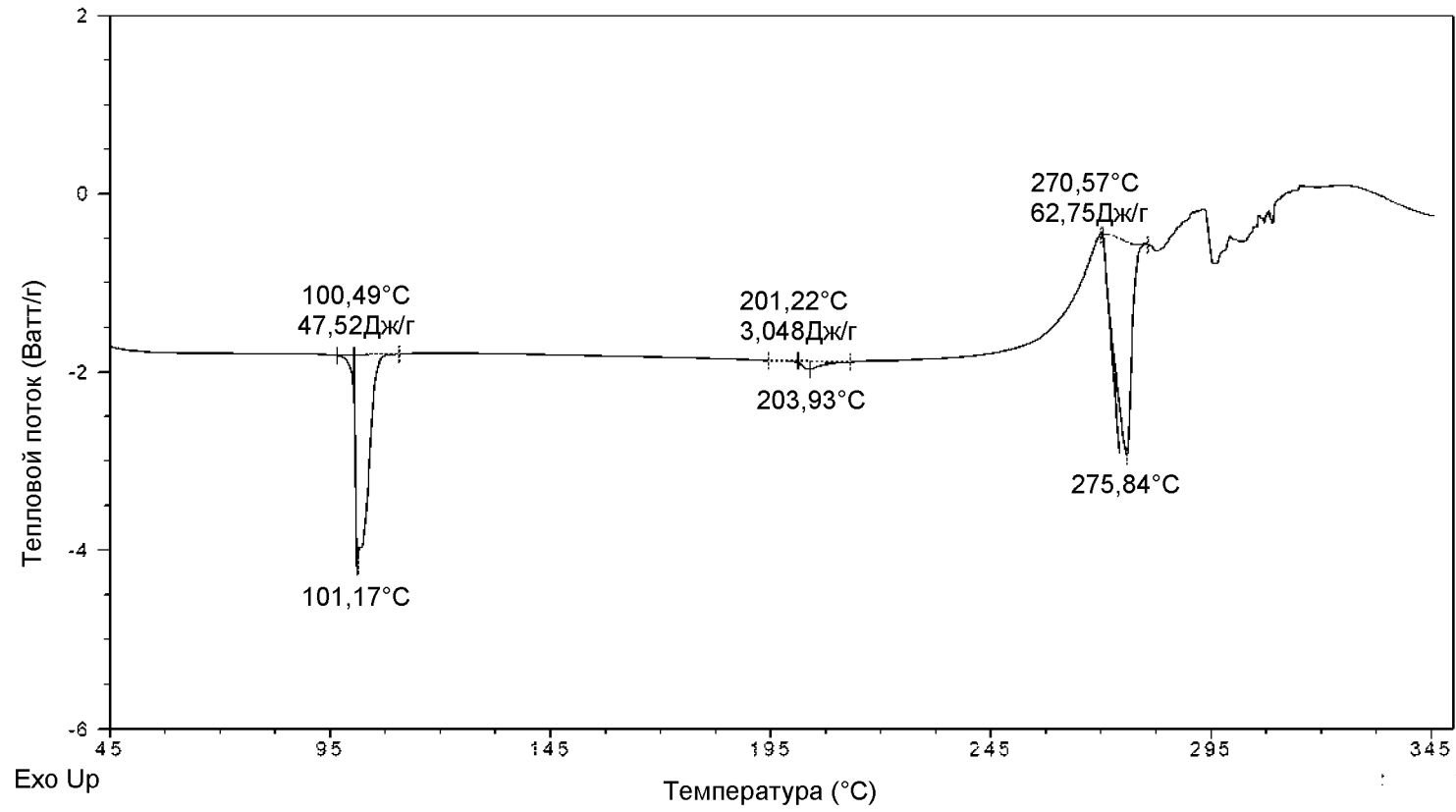


Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 10



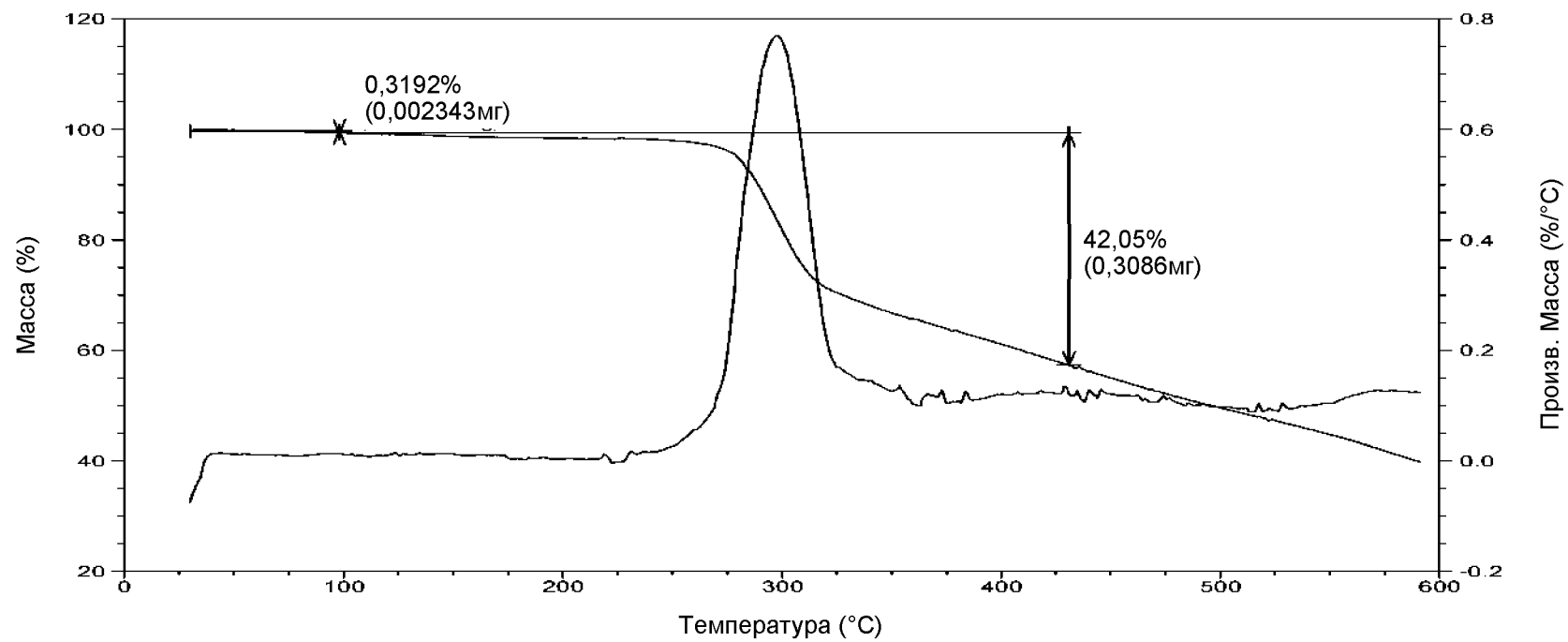
ФИГ. 11



11/84



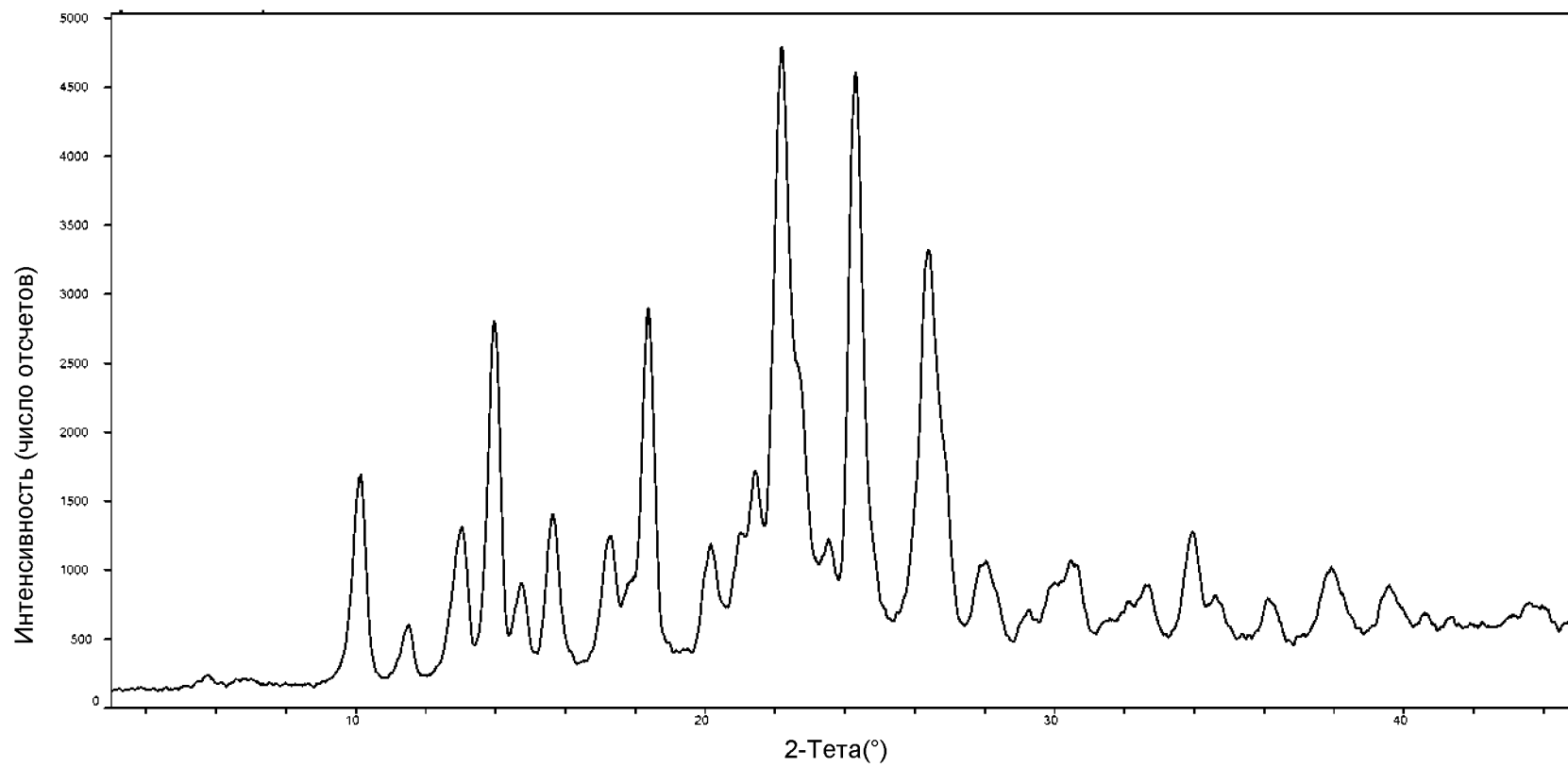
ФИГ. 12



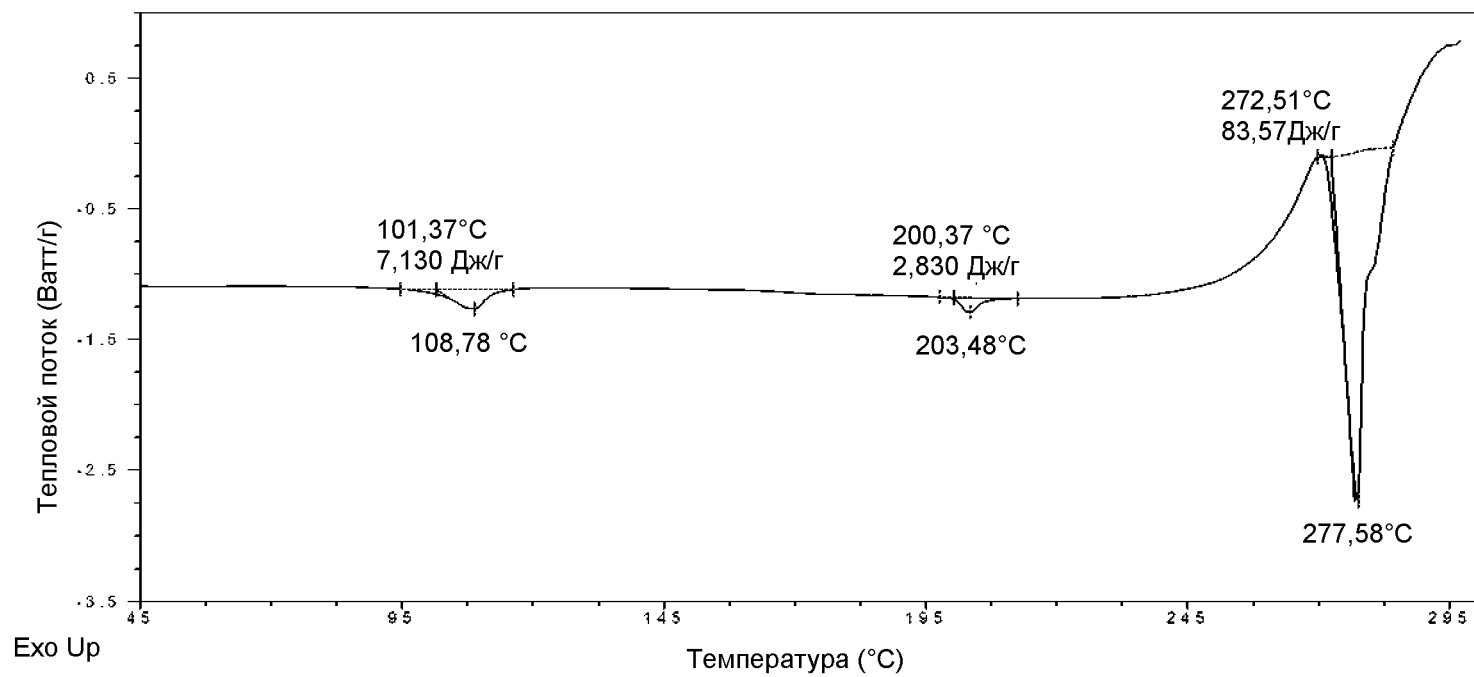
Универсальные инструменты V4.5A TA

12/84

ФИГ. 13

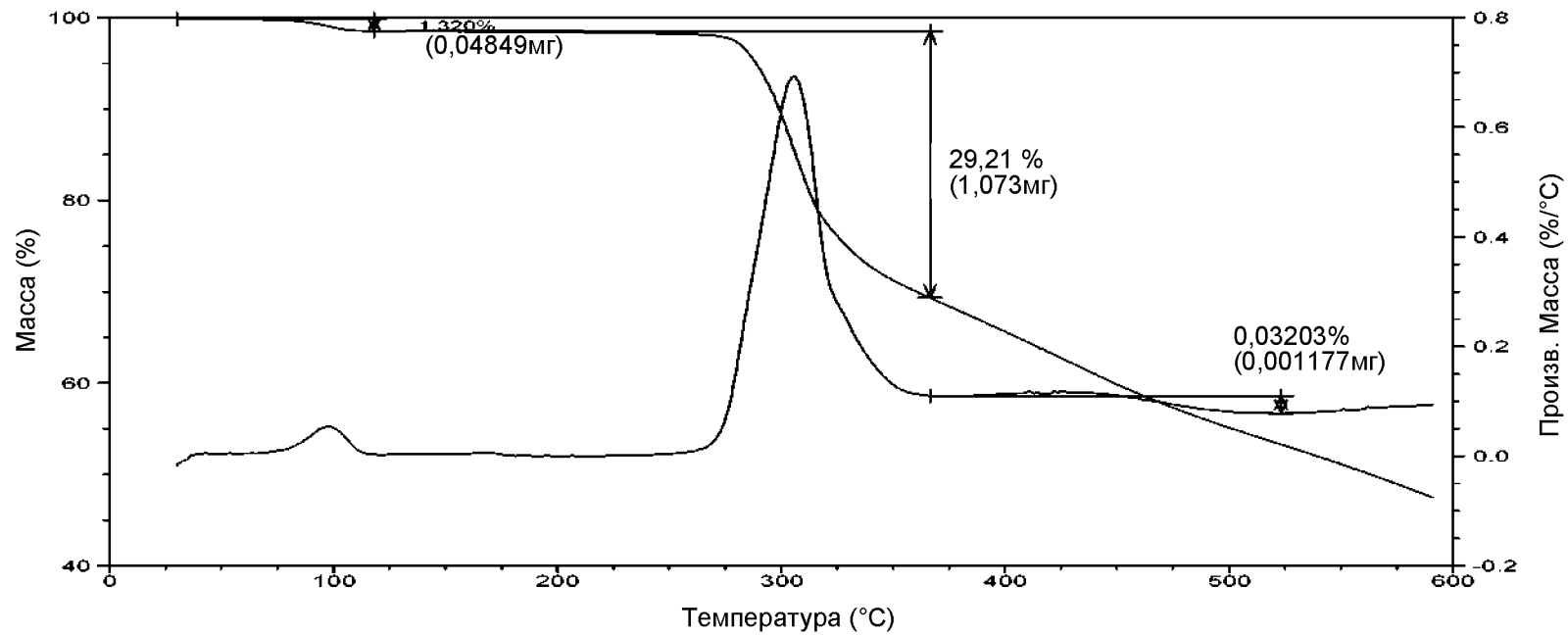


ФИГ. 14



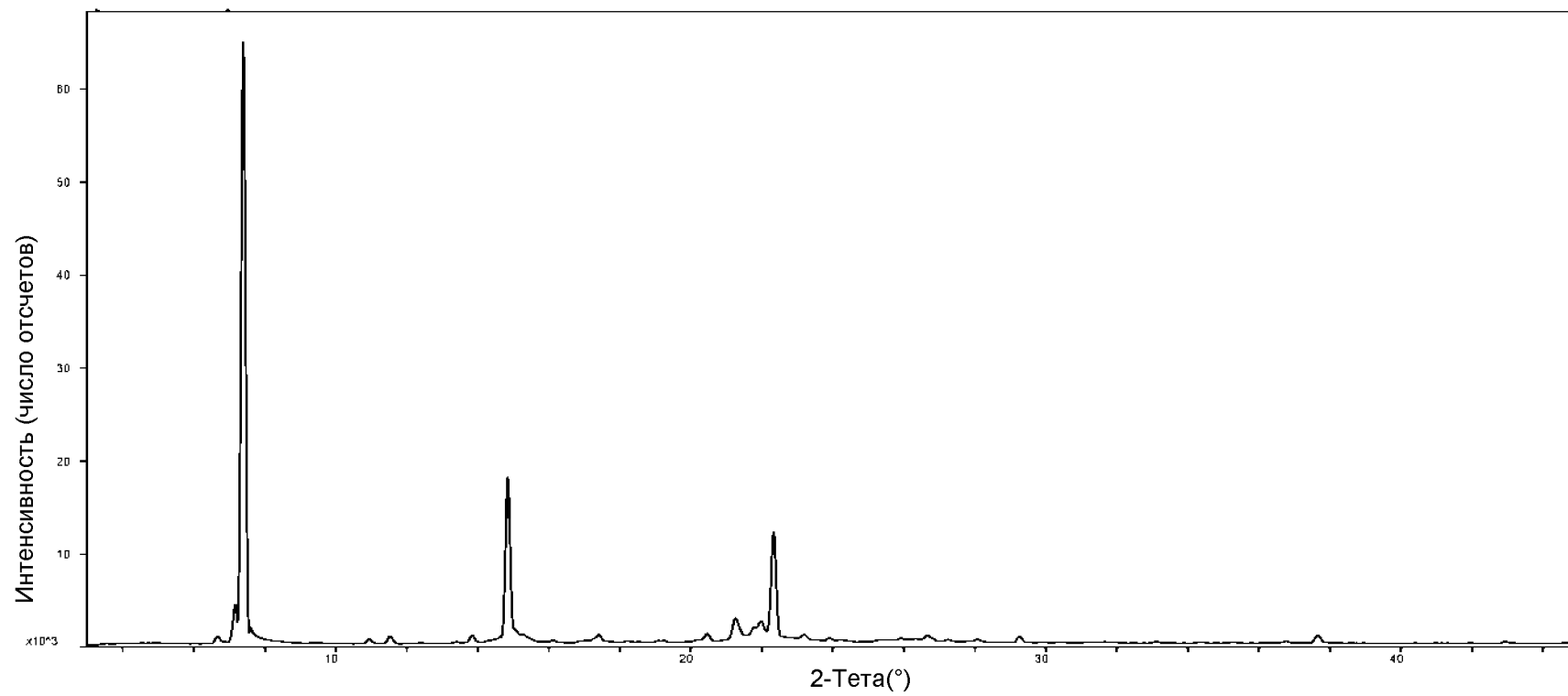
Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 15



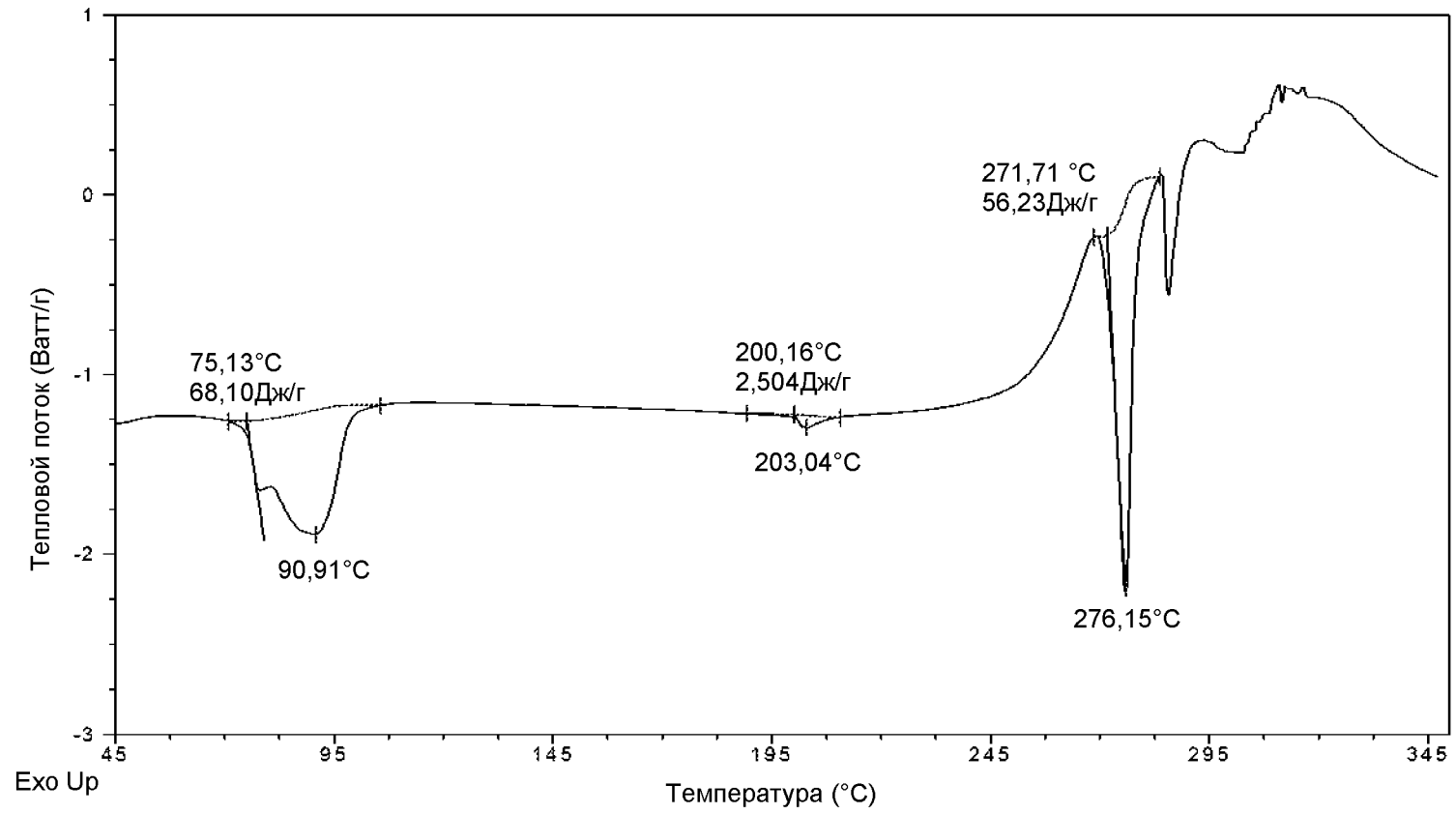
Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 16



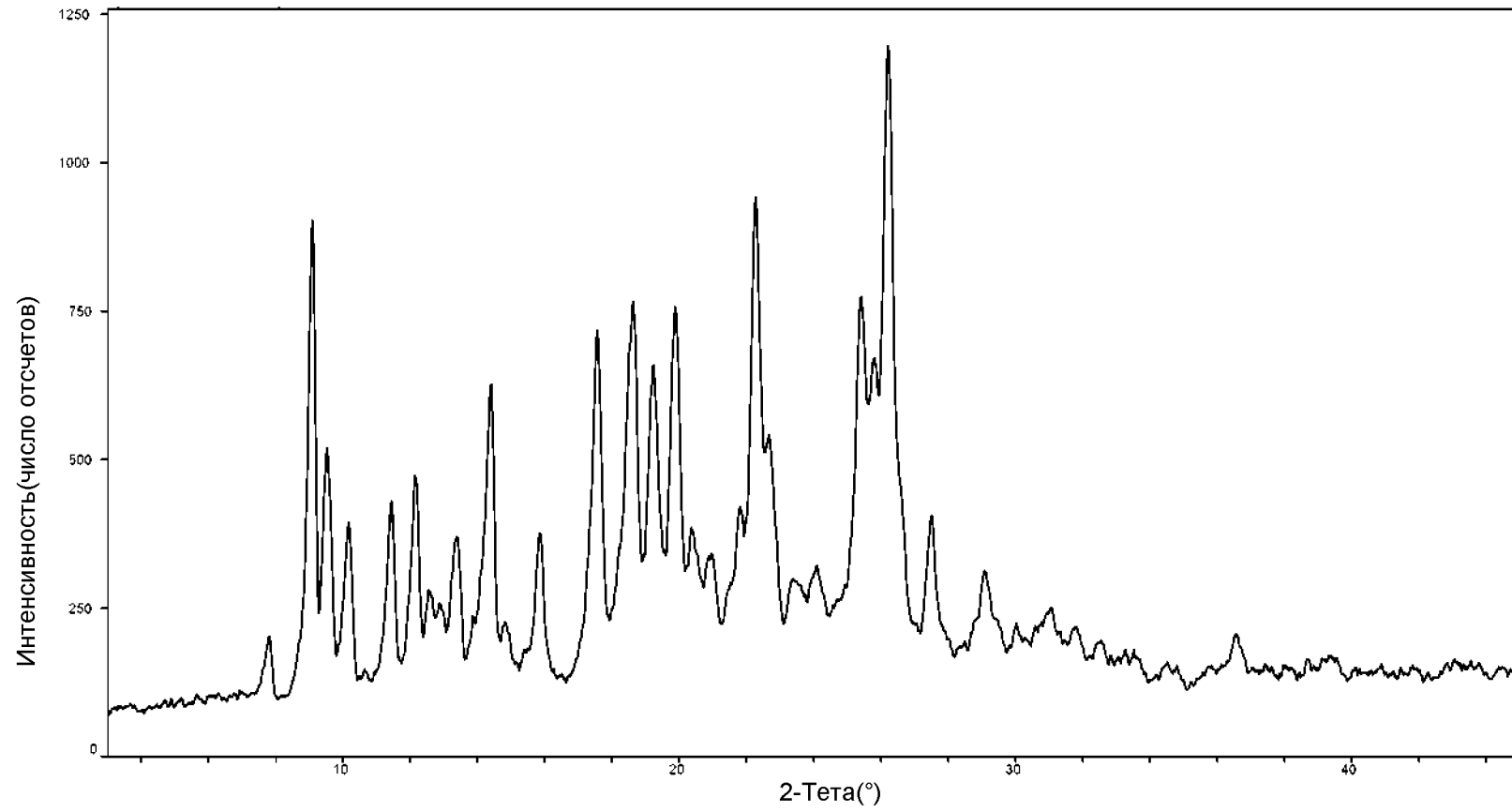
16/84

ФИГ. 17

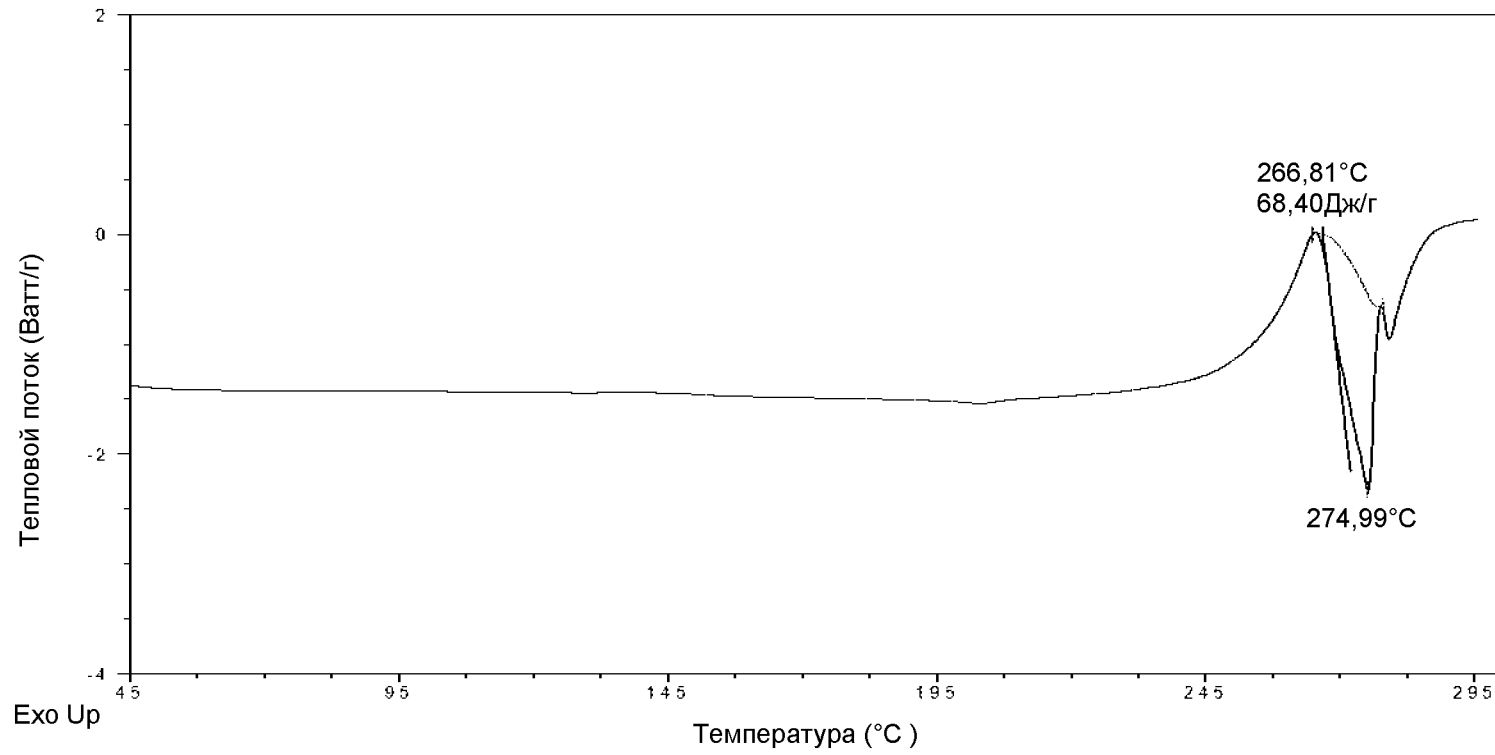


17/84

ФИГ. 18



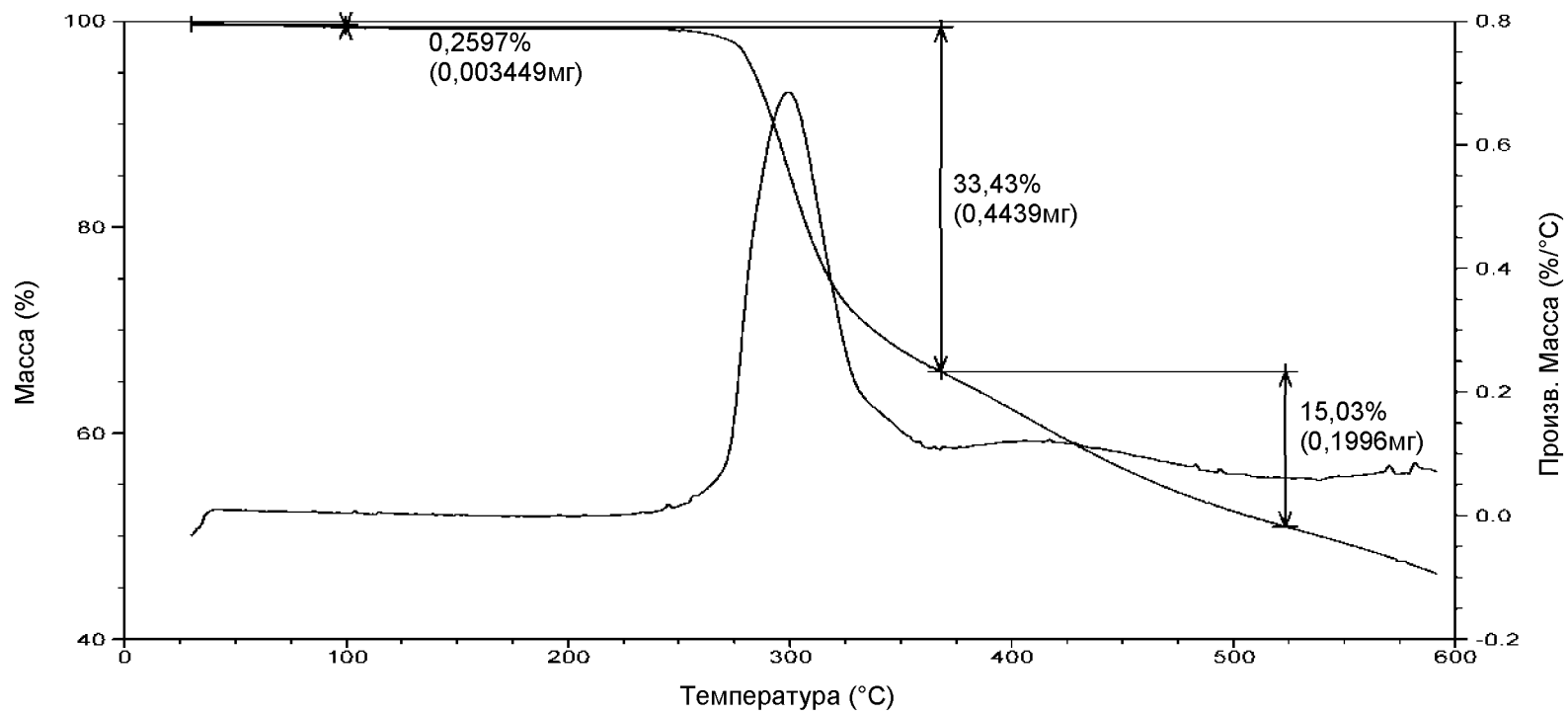
ФИГ. 19



Универсальные инструменты V4.5A TA



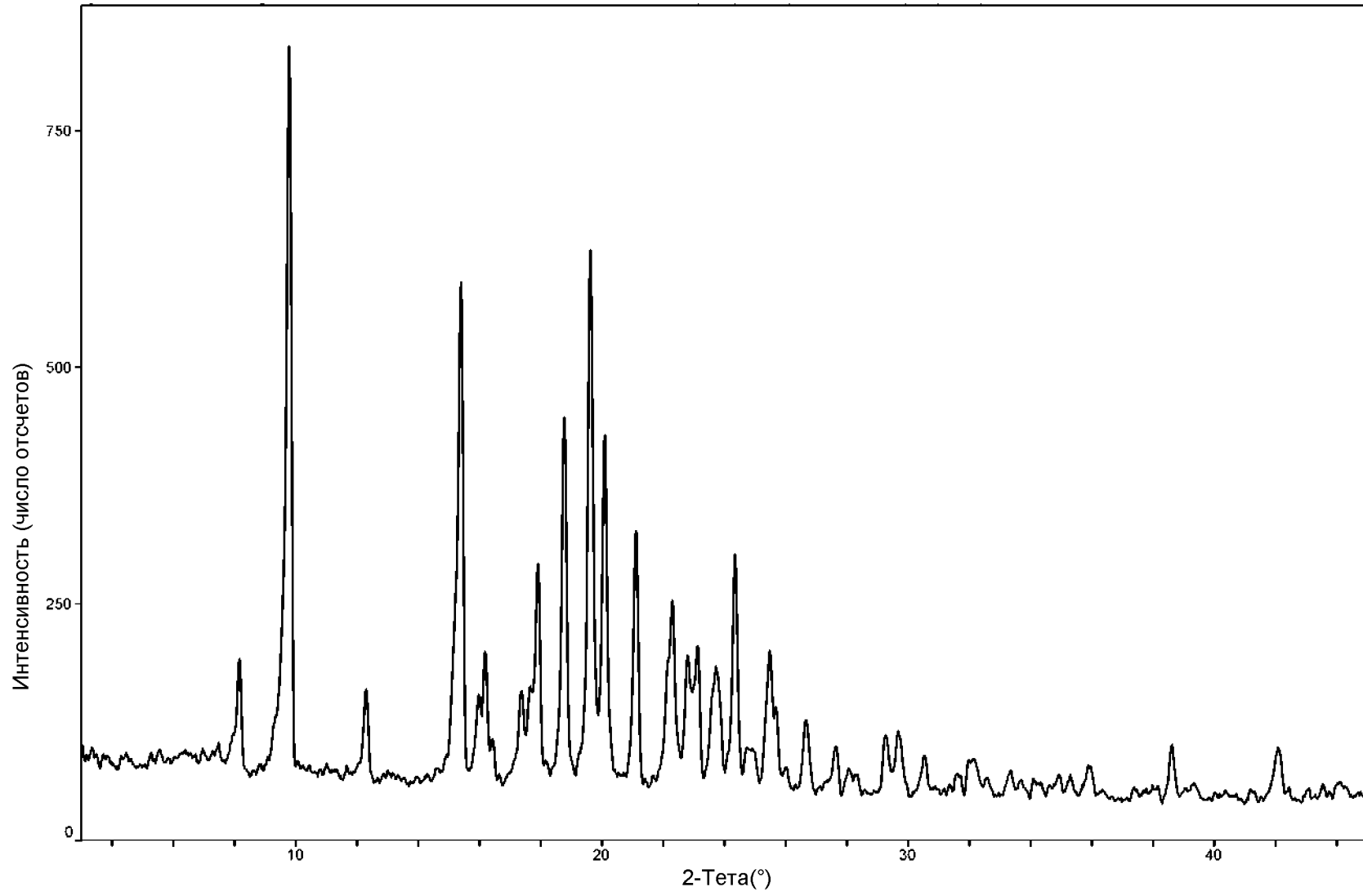
ФИГ. 20



Универсальные инструменты V4.5A TA

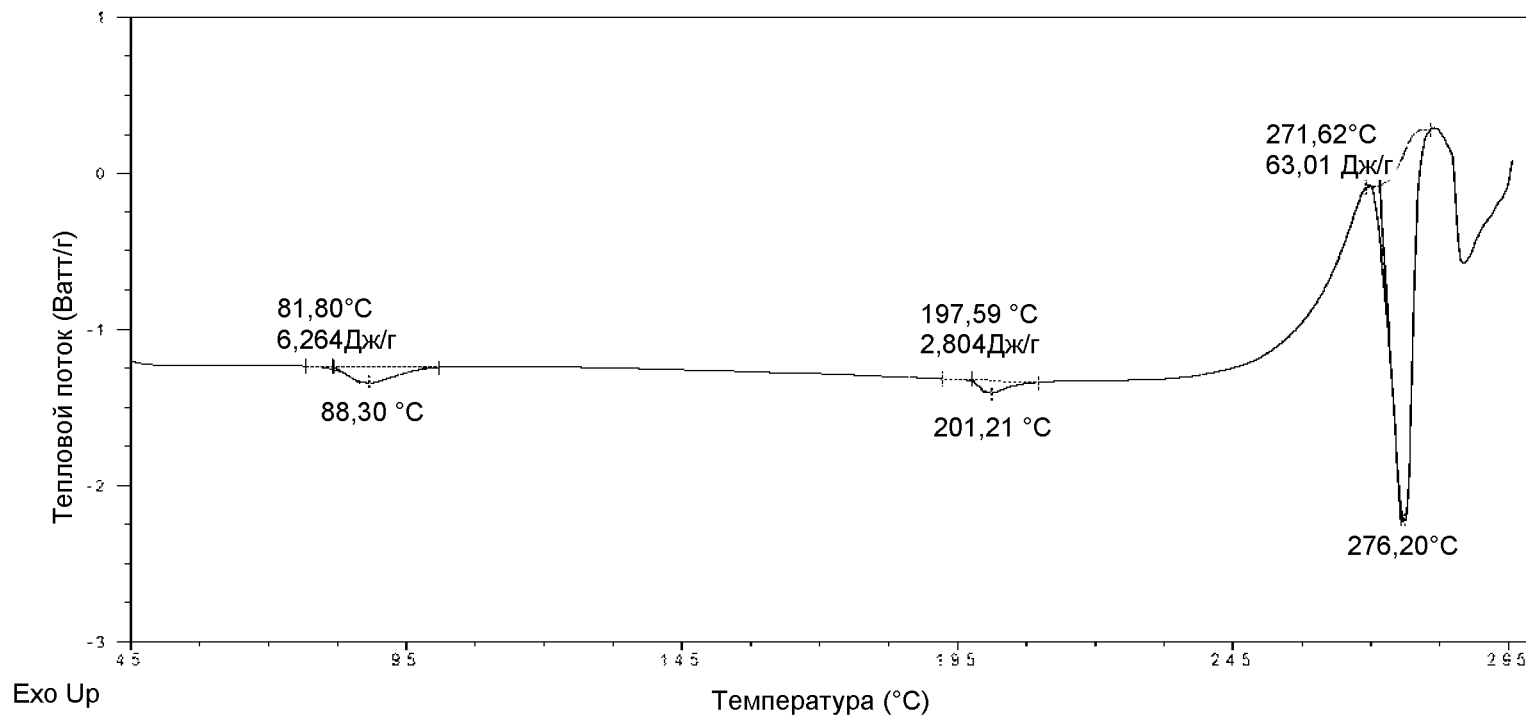
20/84

ФИГ. 21



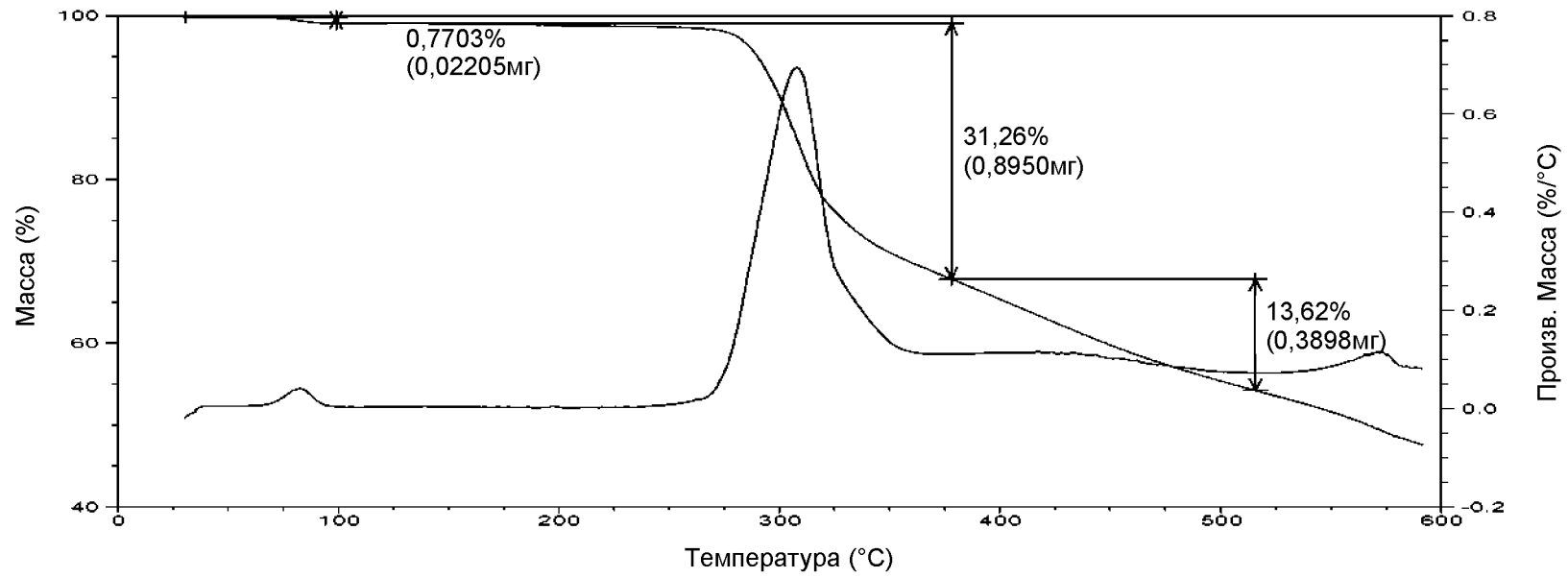
21/84

ФИГ. 22



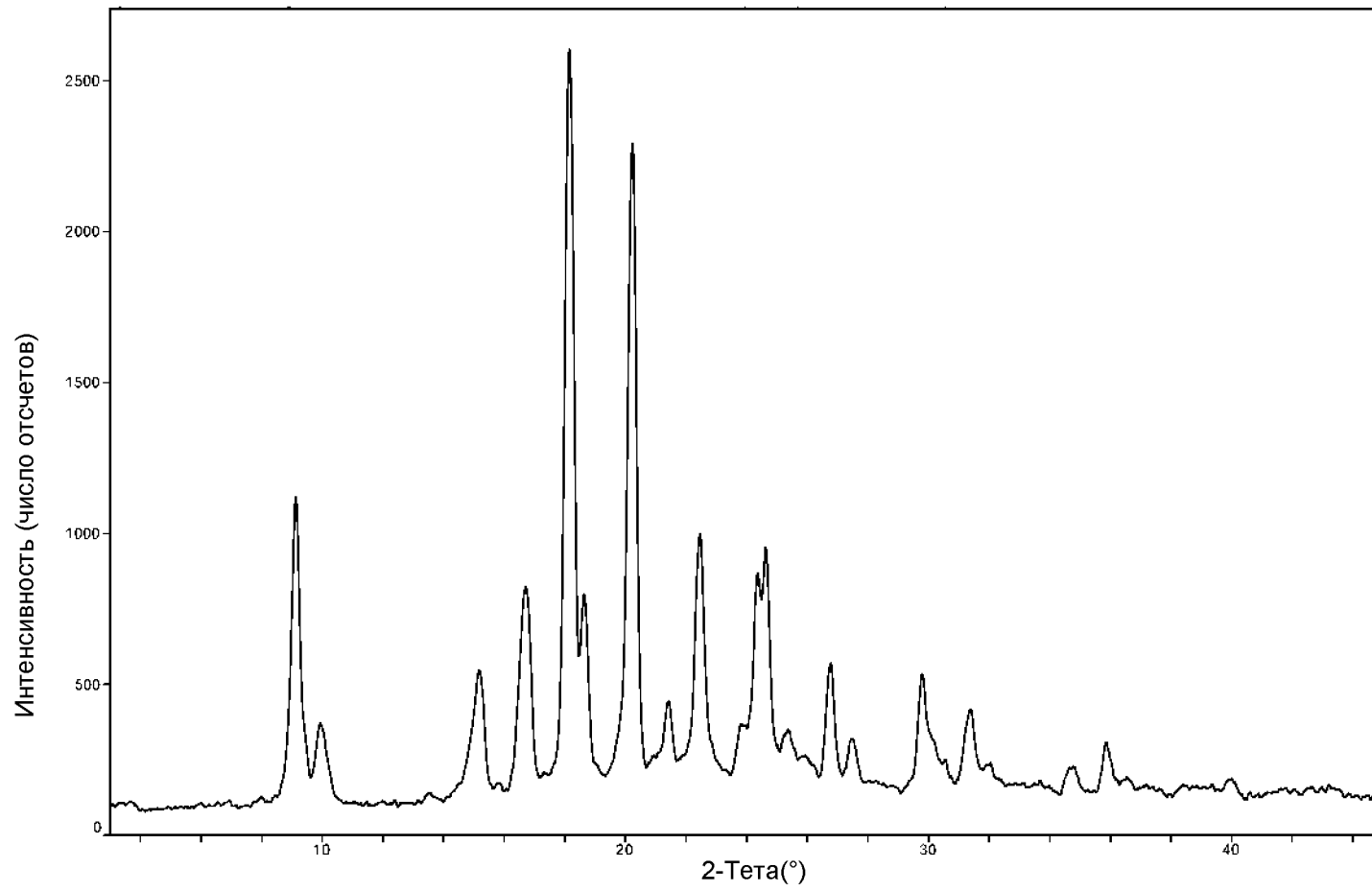
22/84

ФИГ. 23



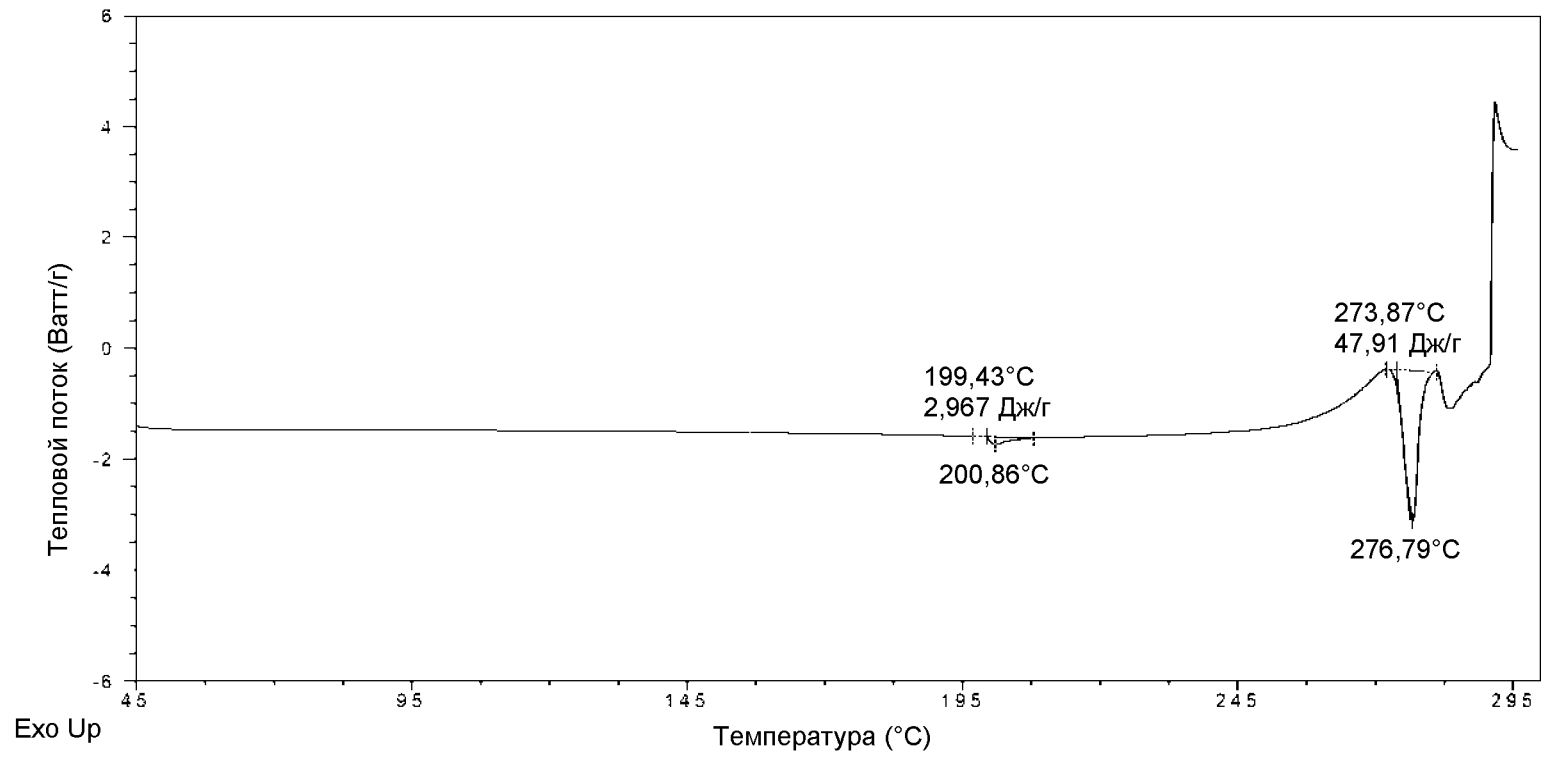
Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 24



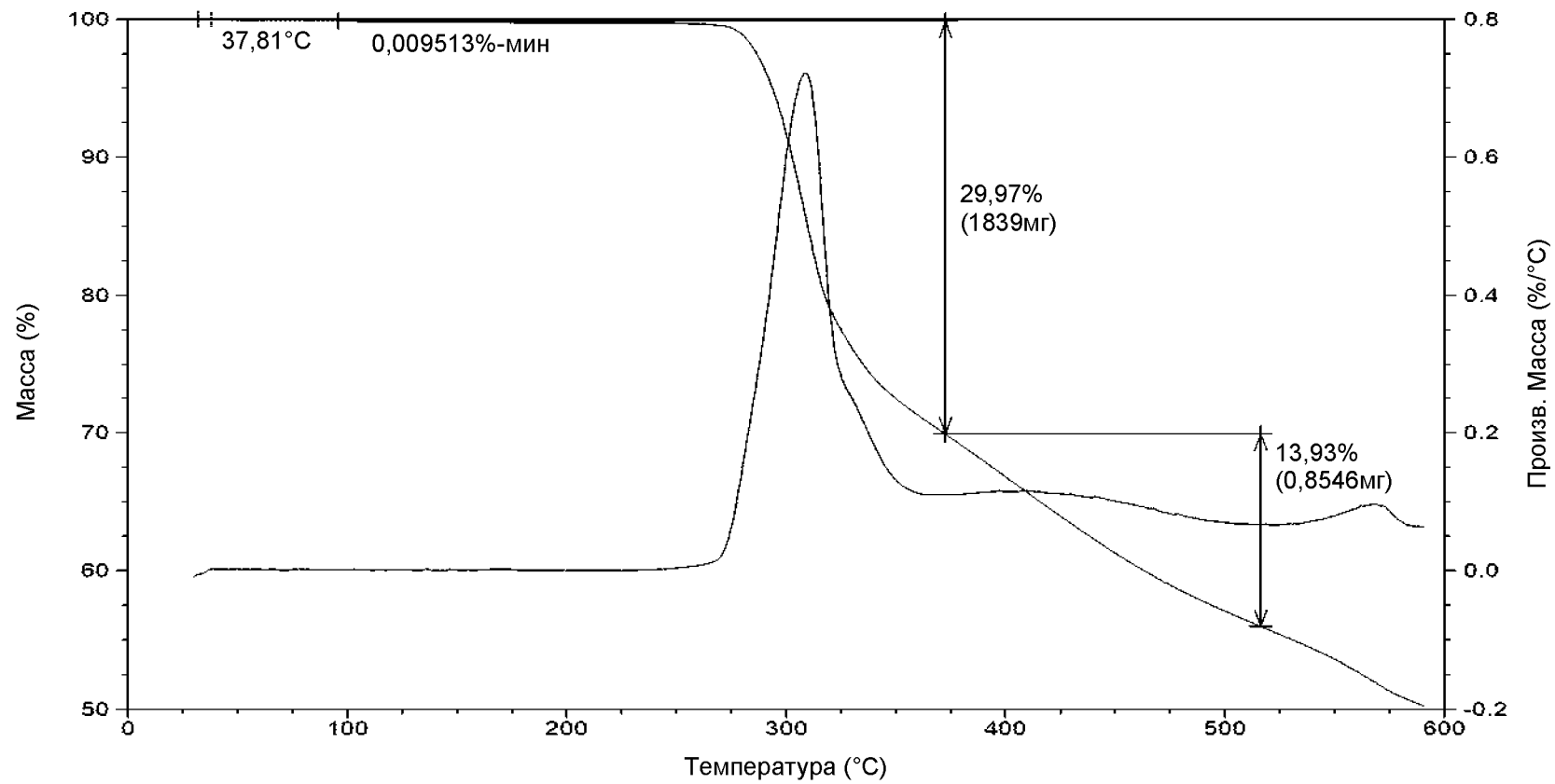
24/84

ФИГ. 25



25/84

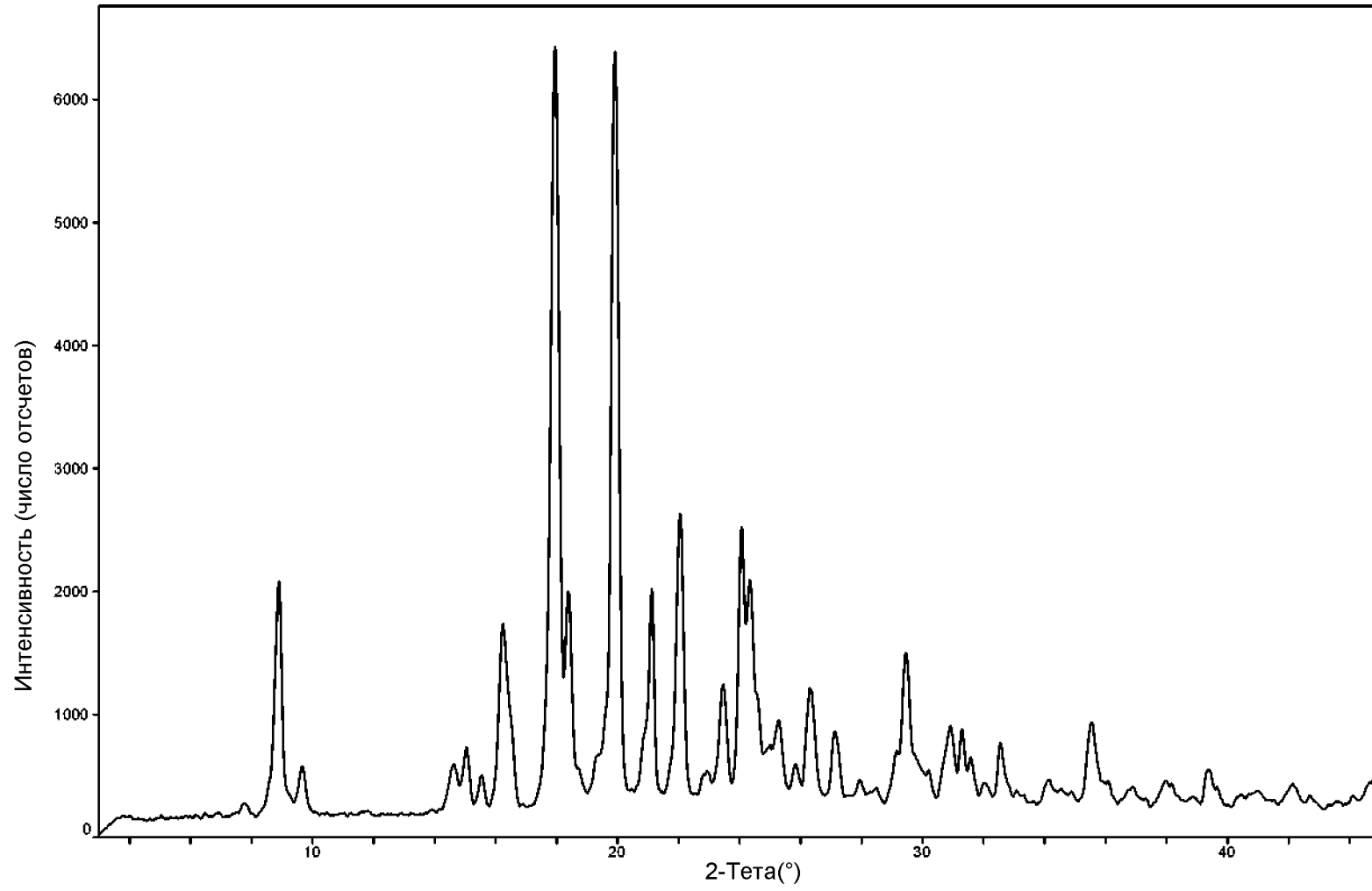
ФИГ. 26



Универсальные инструменты V4.5A TA

26/84

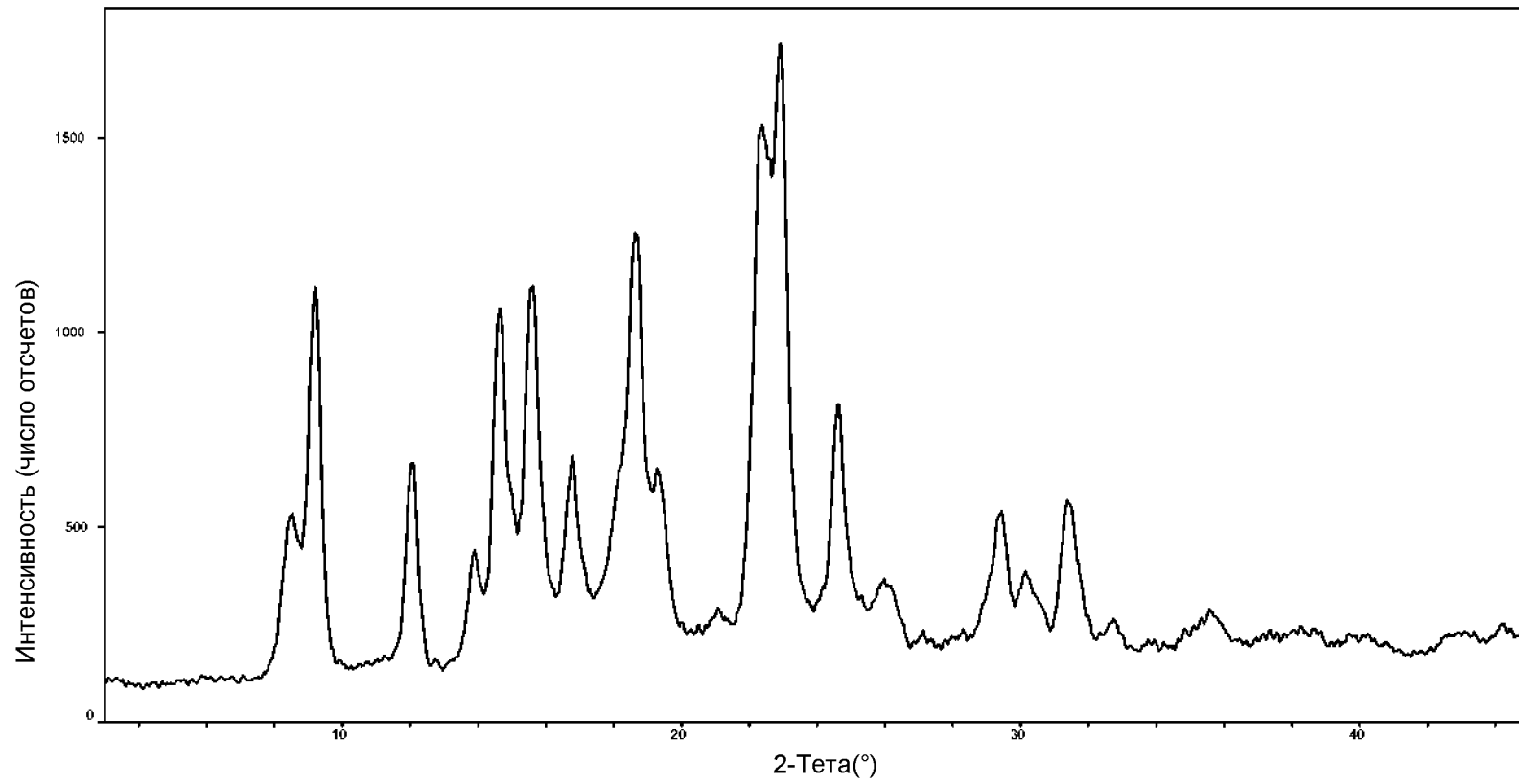
ФИГ. 27



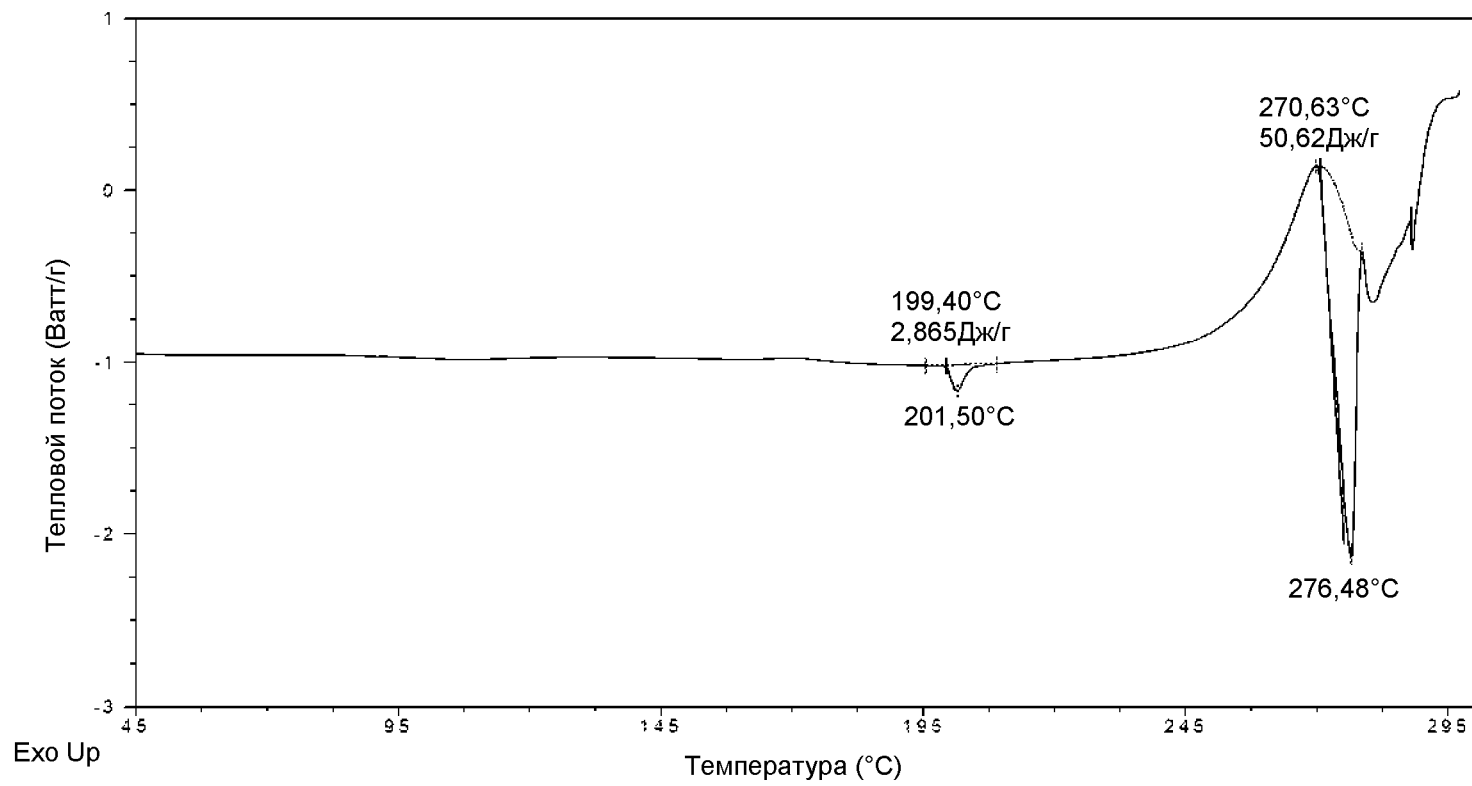
27/84



ФИГ. 28



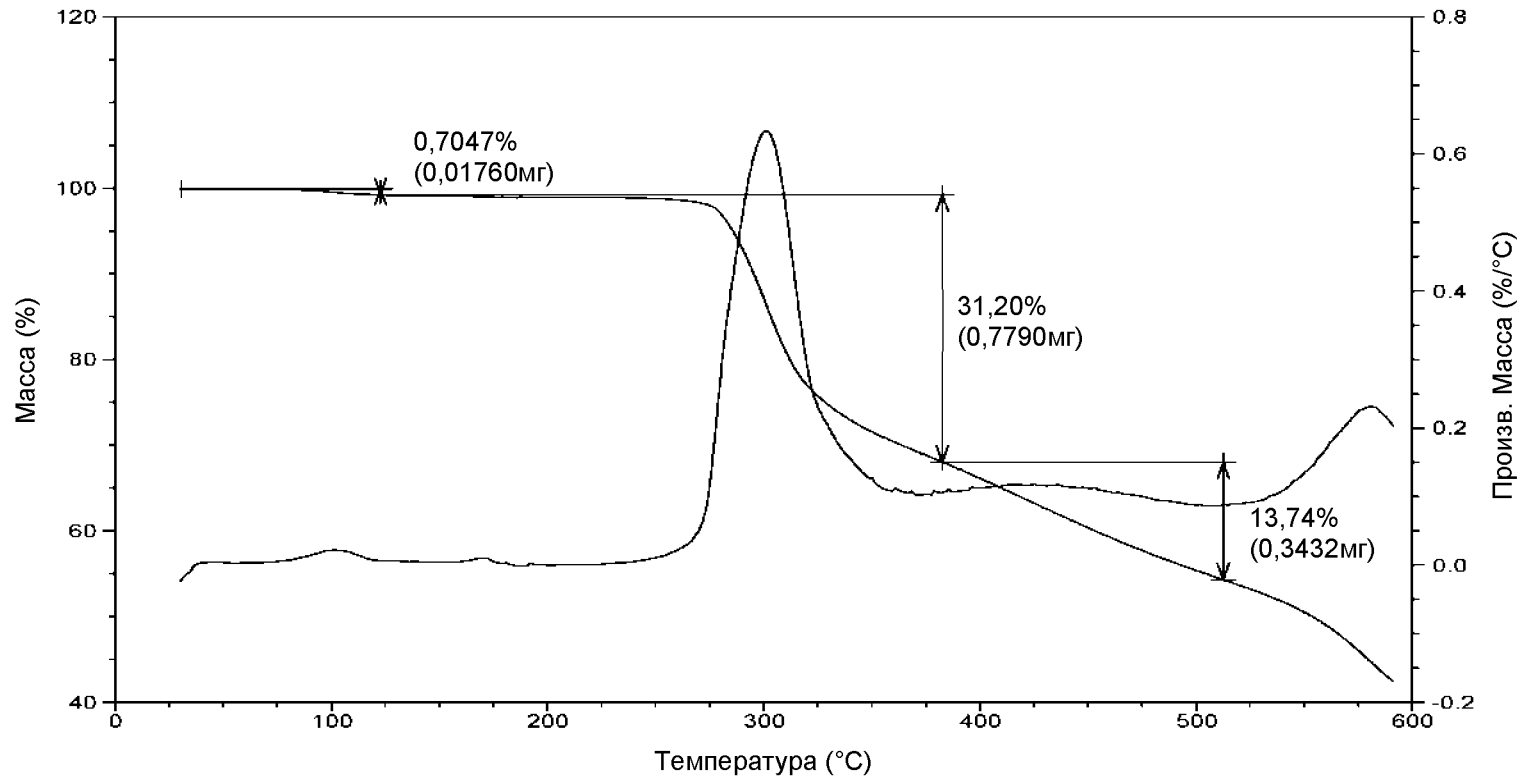
ФИГ. 29



Универсальные инструменты V4.5A TA

29/84

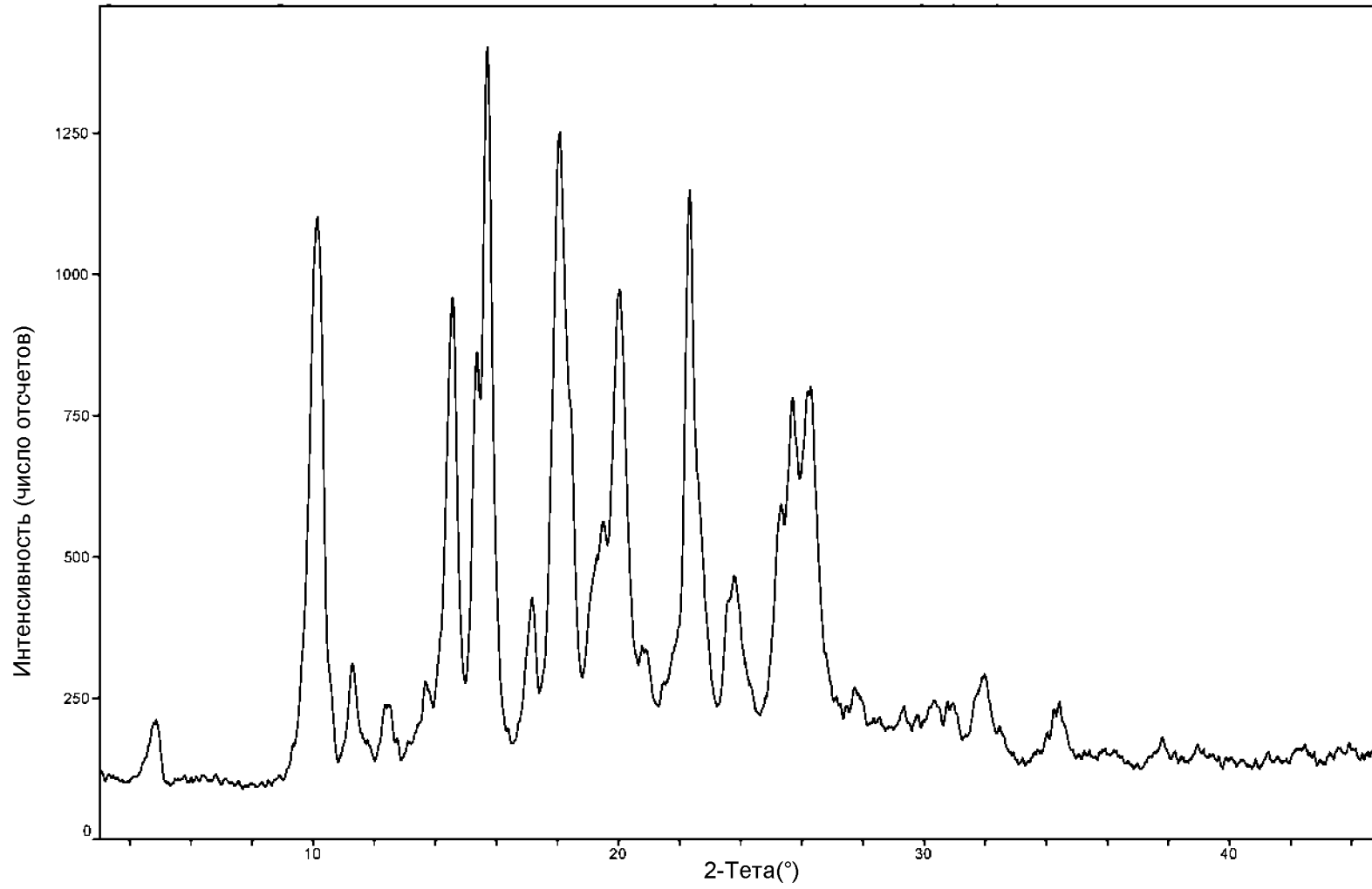
ФИГ. 30



Универсальные инструменты V4.5A TA

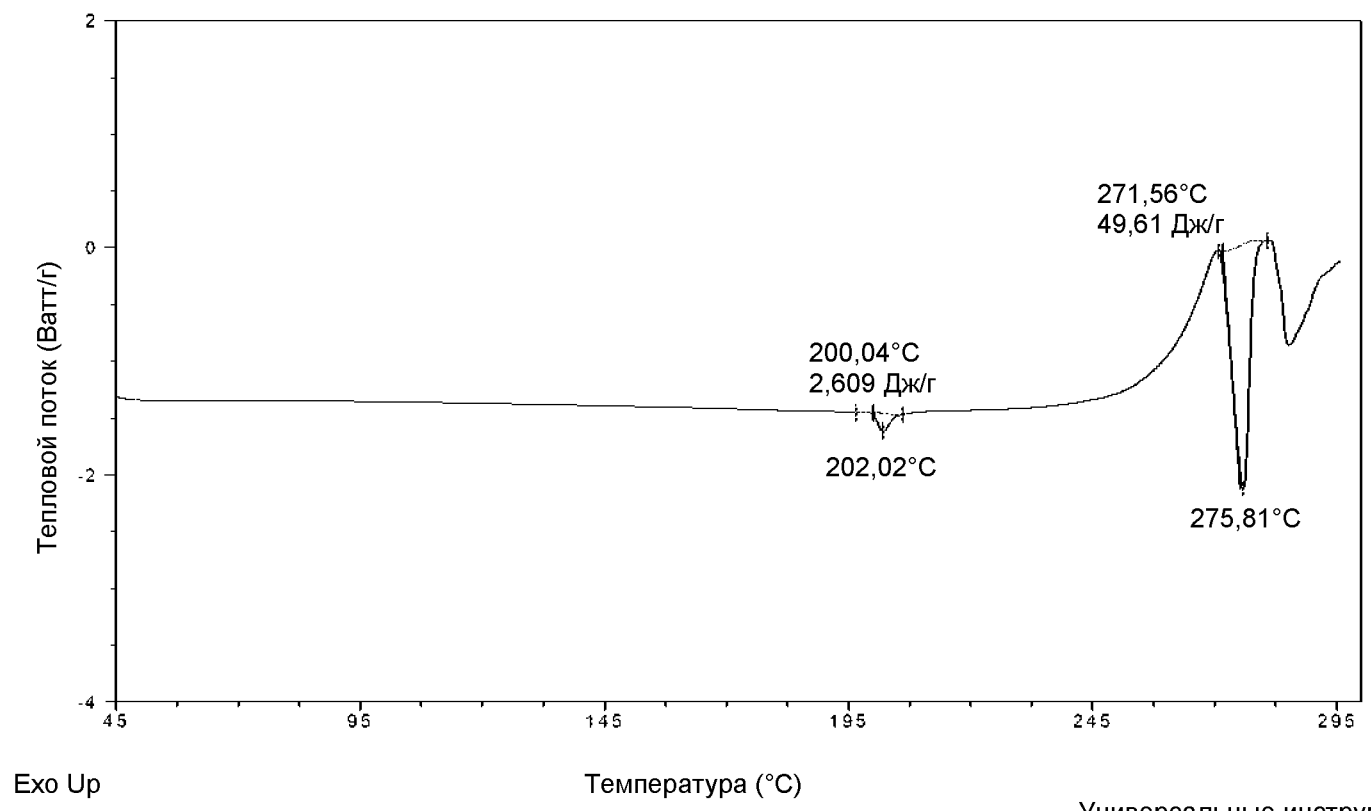
30/84

ФИГ. 31



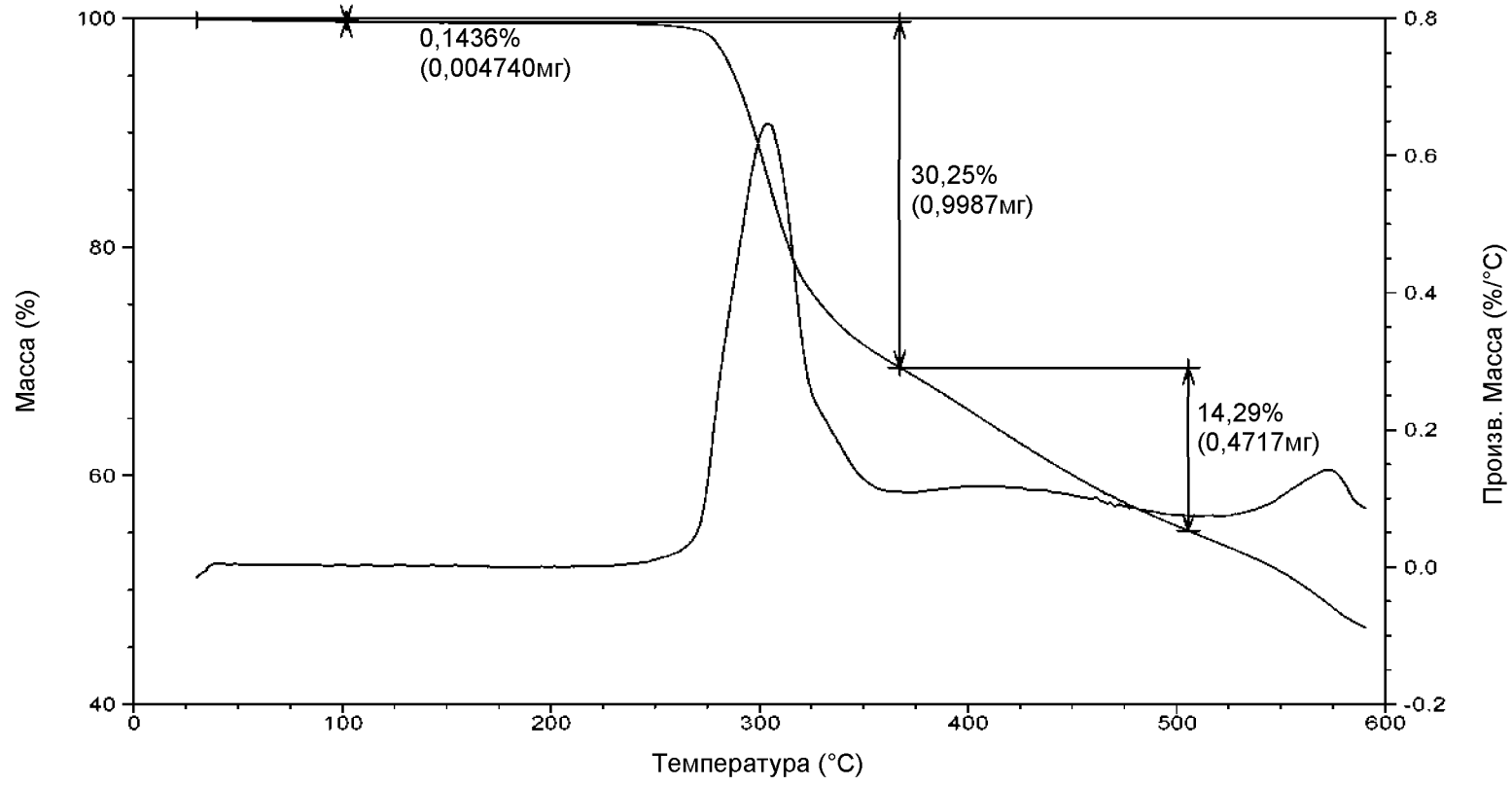
31/84

ФИГ. 32



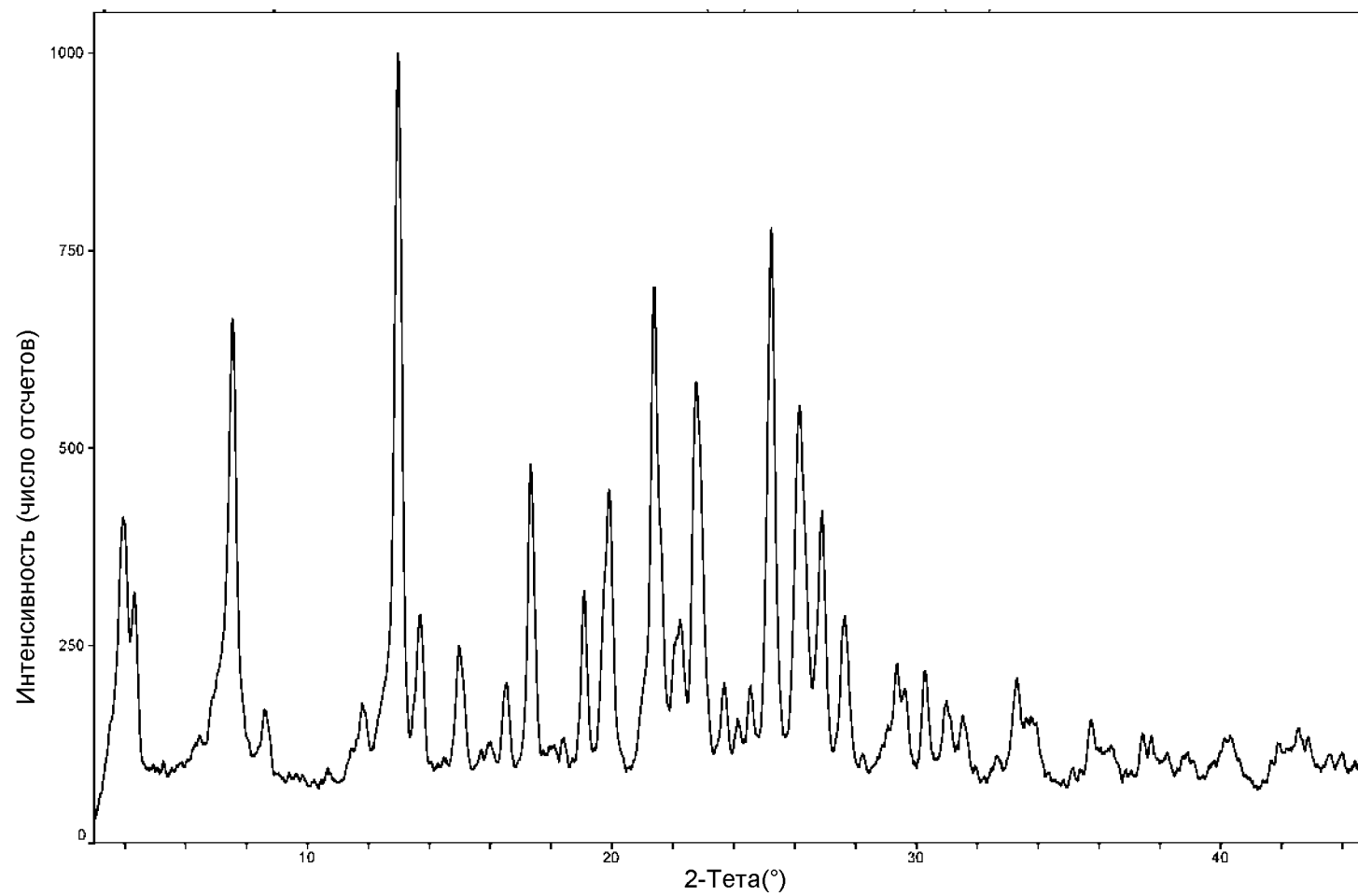
32/84

ФИГ. 33



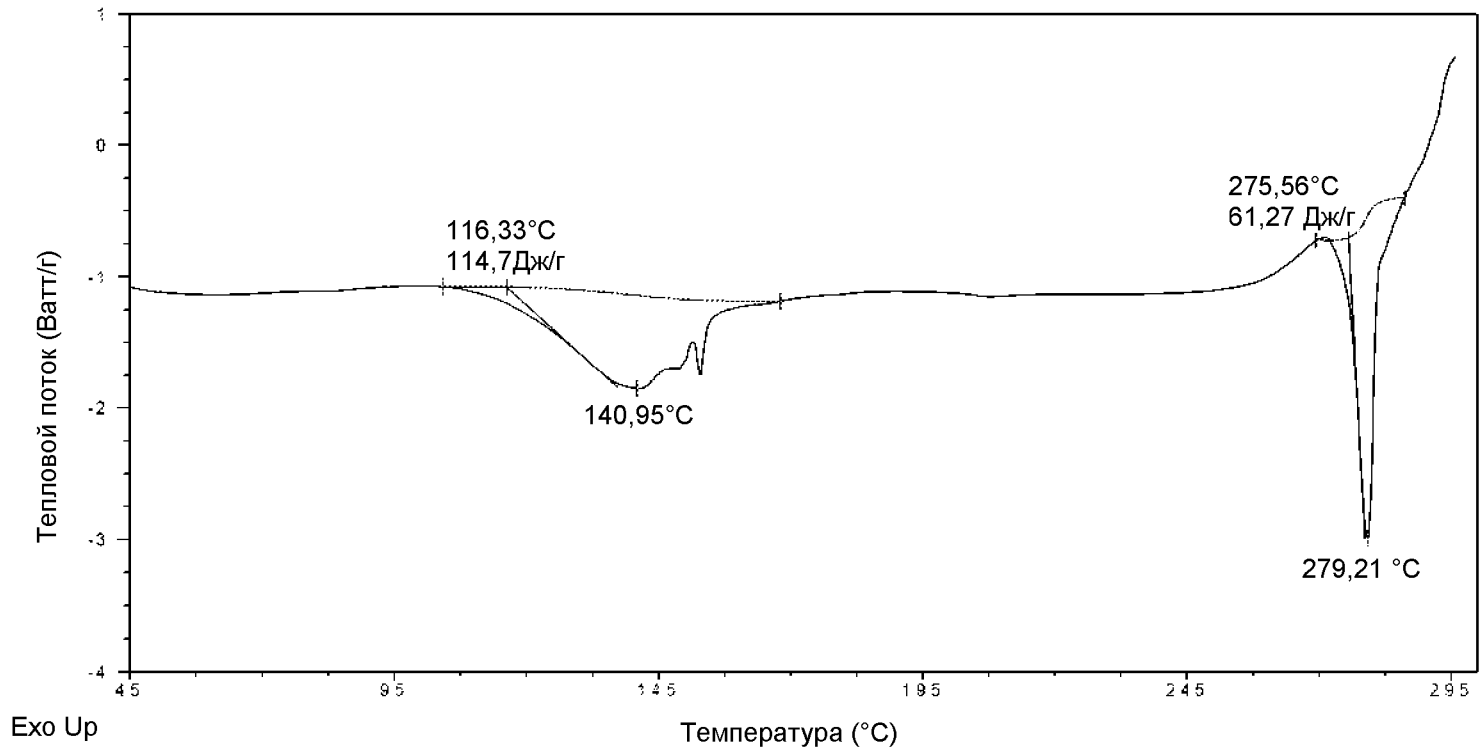
Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 34



34/84

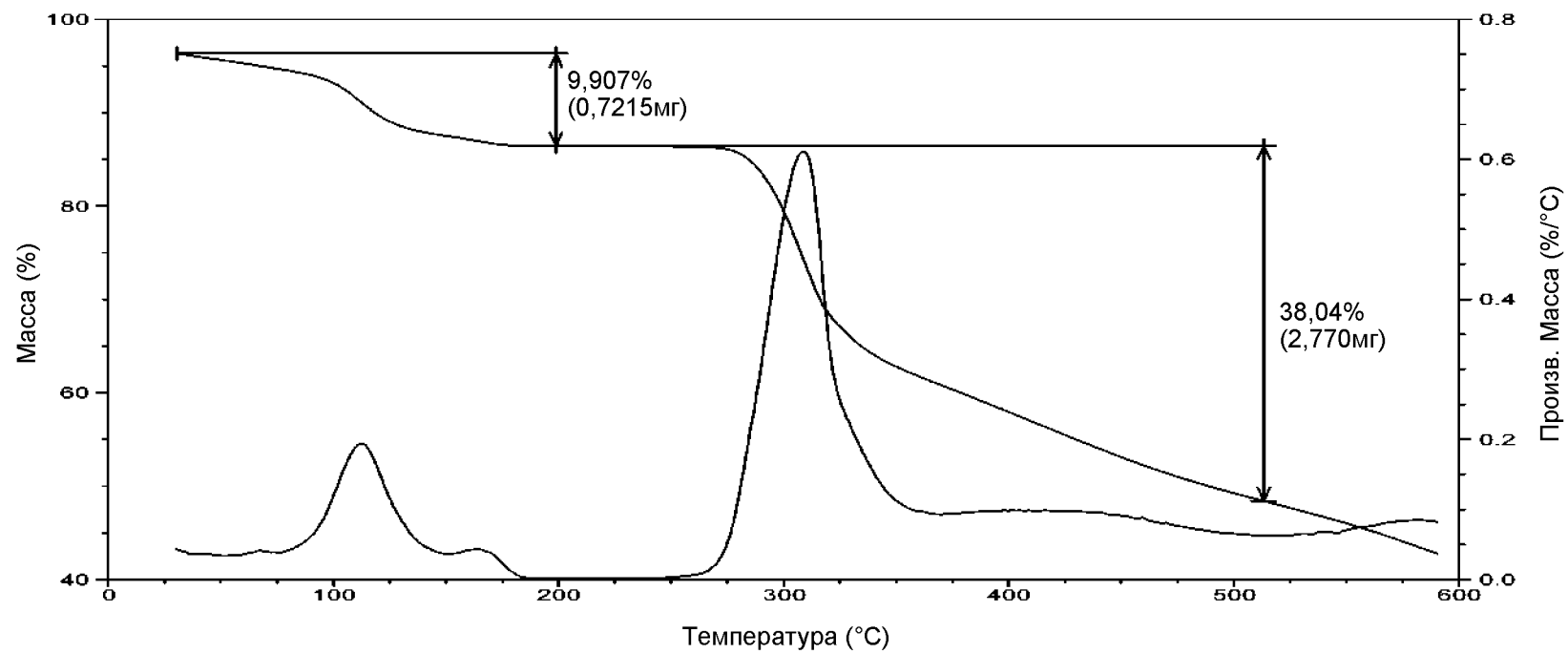
ФИГ. 35



35/84

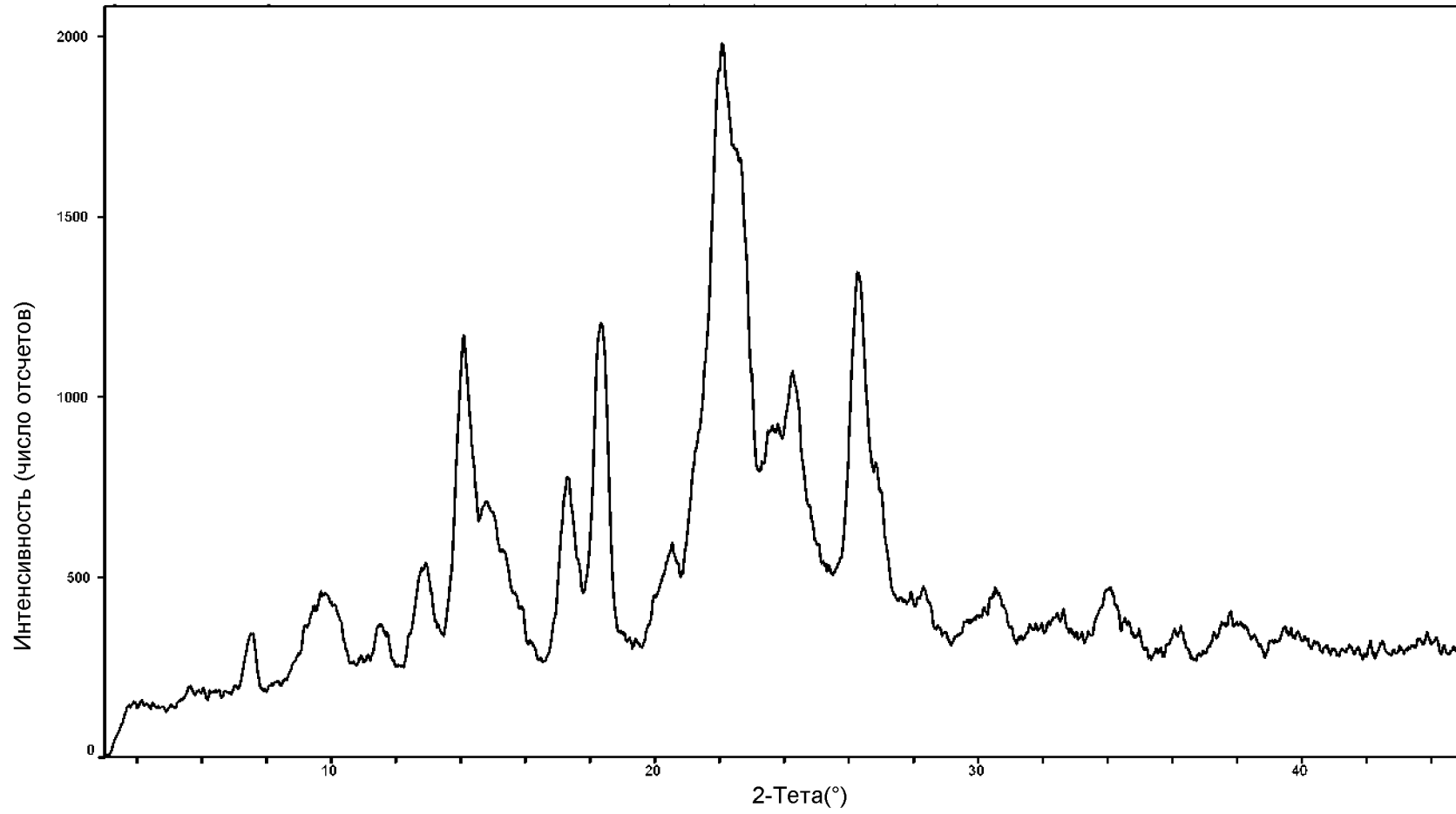


ФИГ. 36



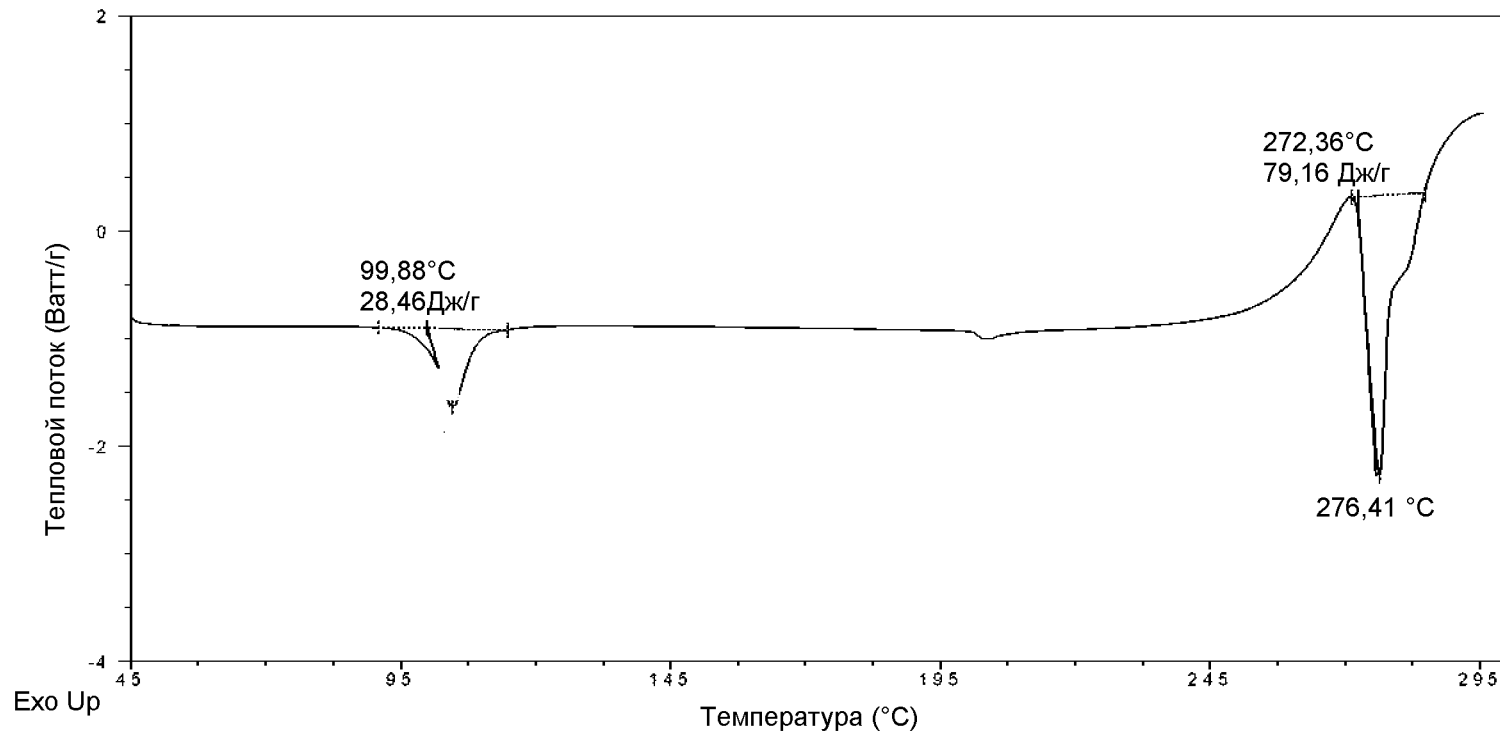
Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 37



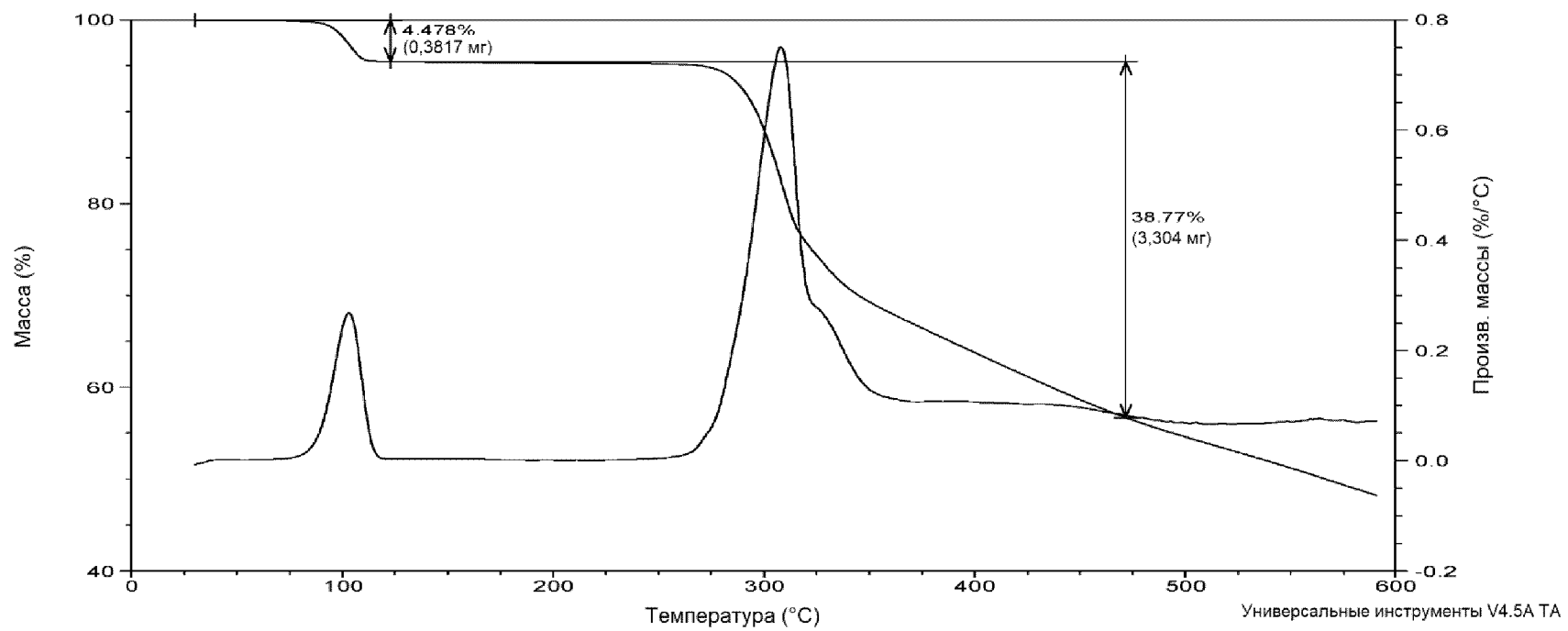
37/84

ФИГ. 38



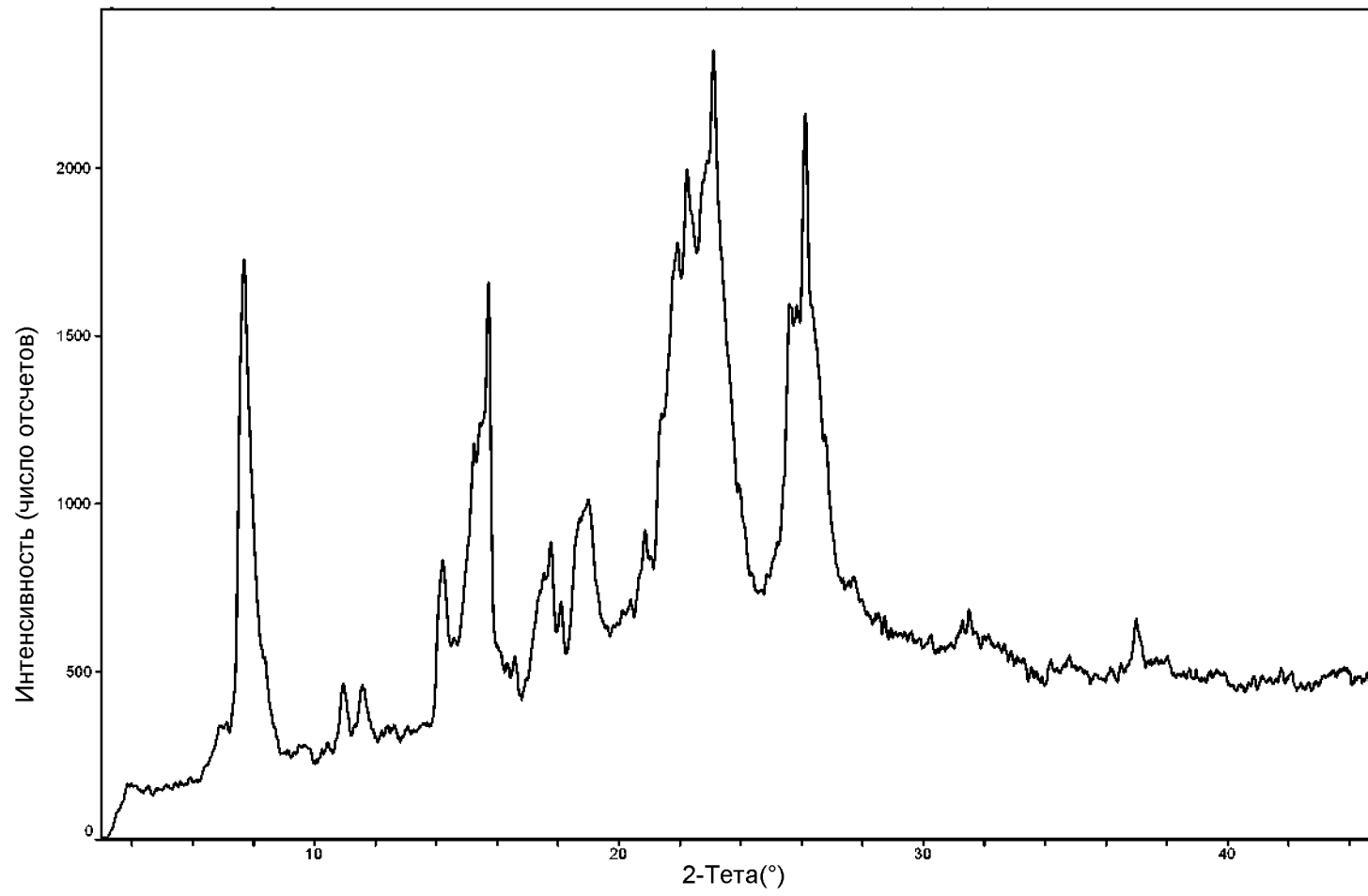
38/84

ФИГ. 39



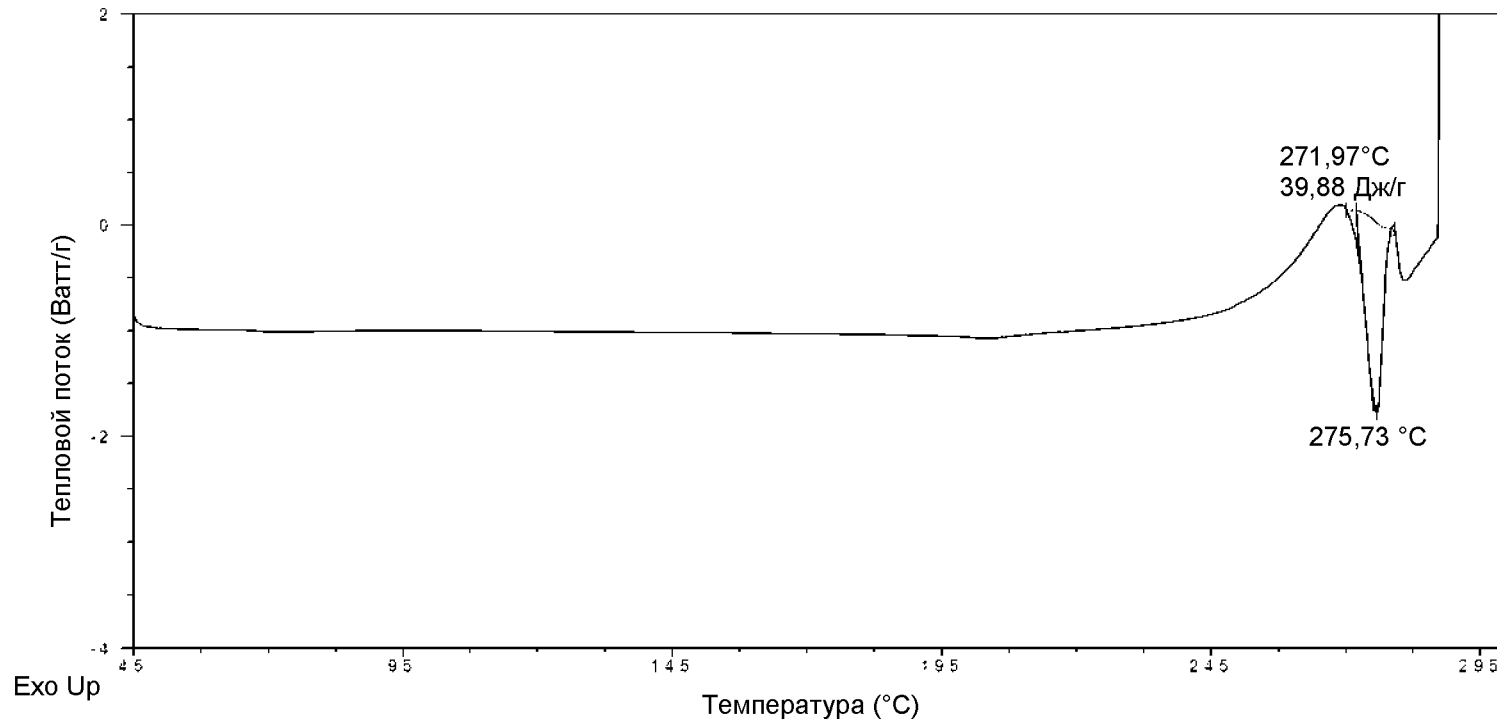
39/84

ФИГ. 40



40/84

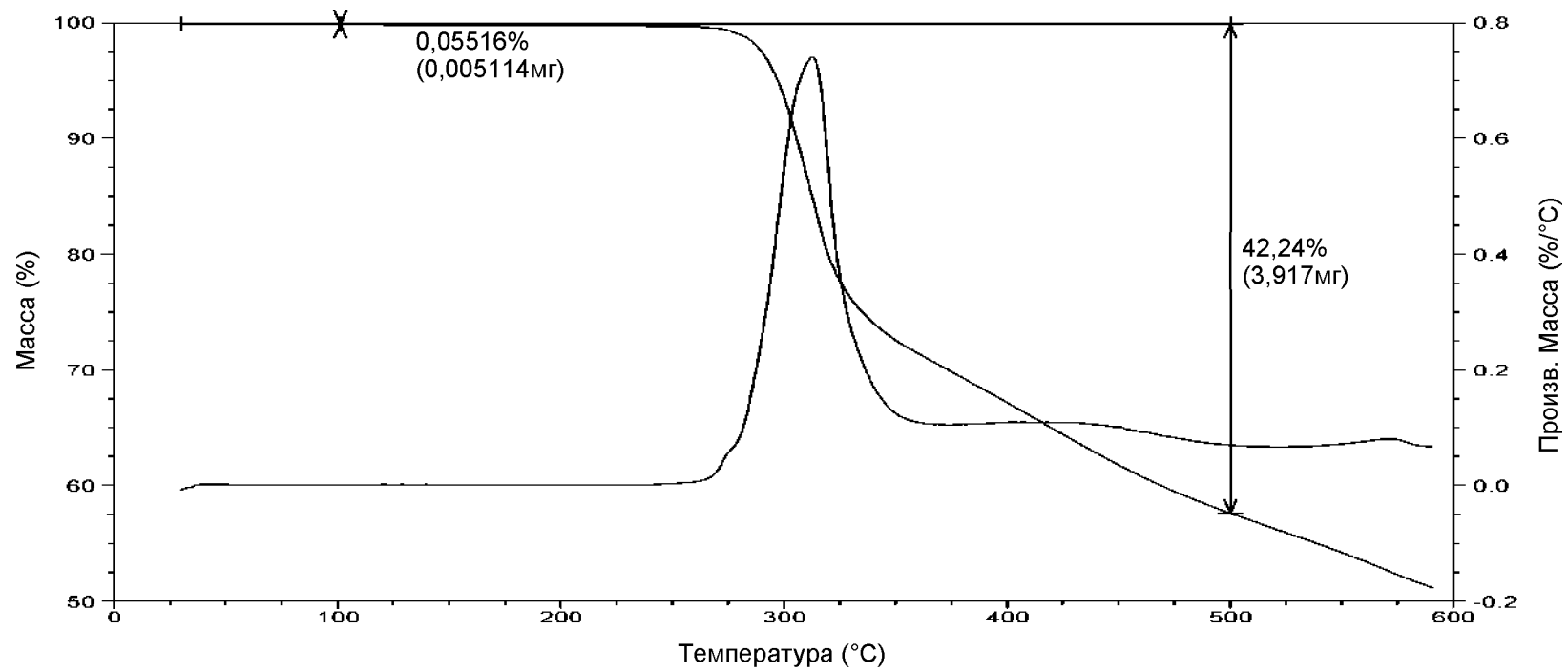
ФИГ. 41



Универсальные инструменты V4.5A TA

41/84

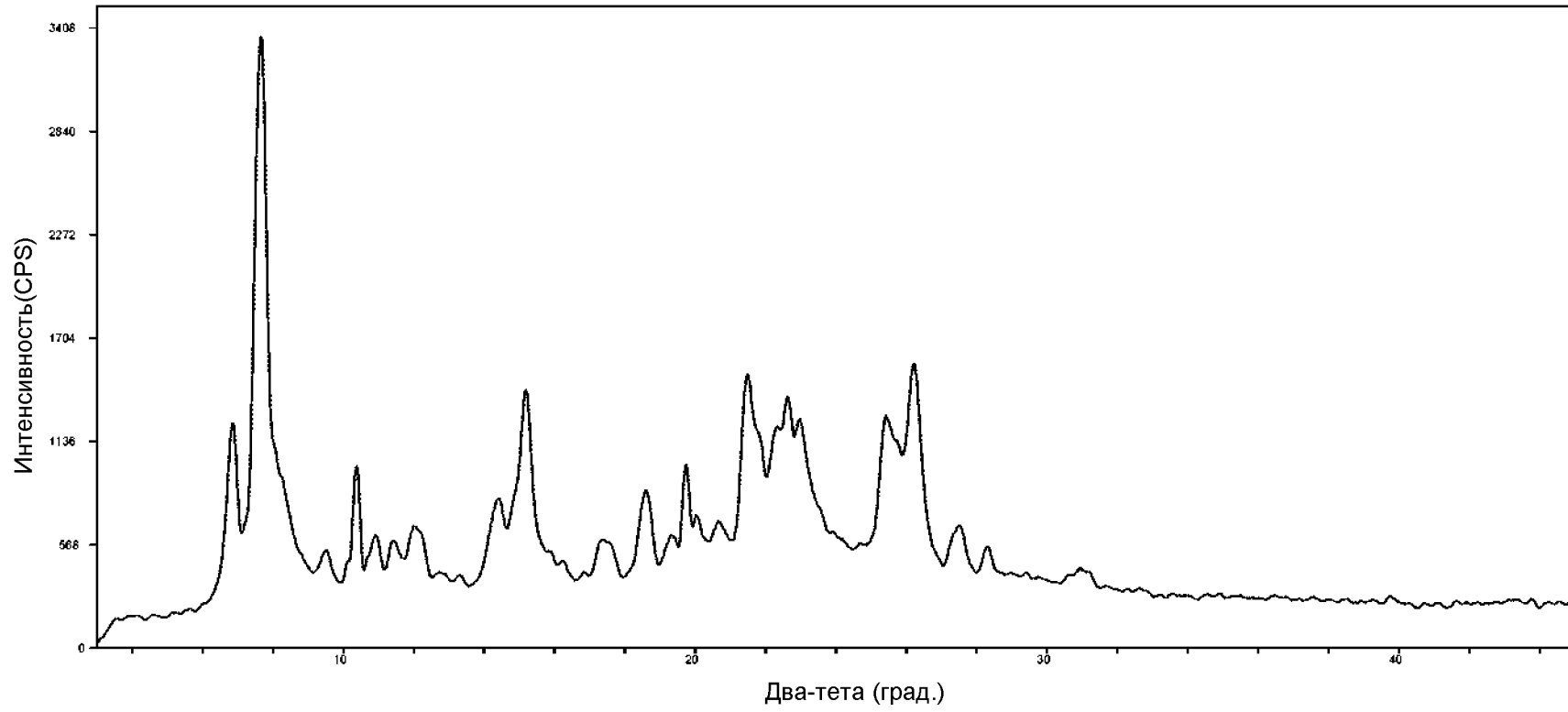
ФИГ. 42



Универсальные инструменты V4.5A TA

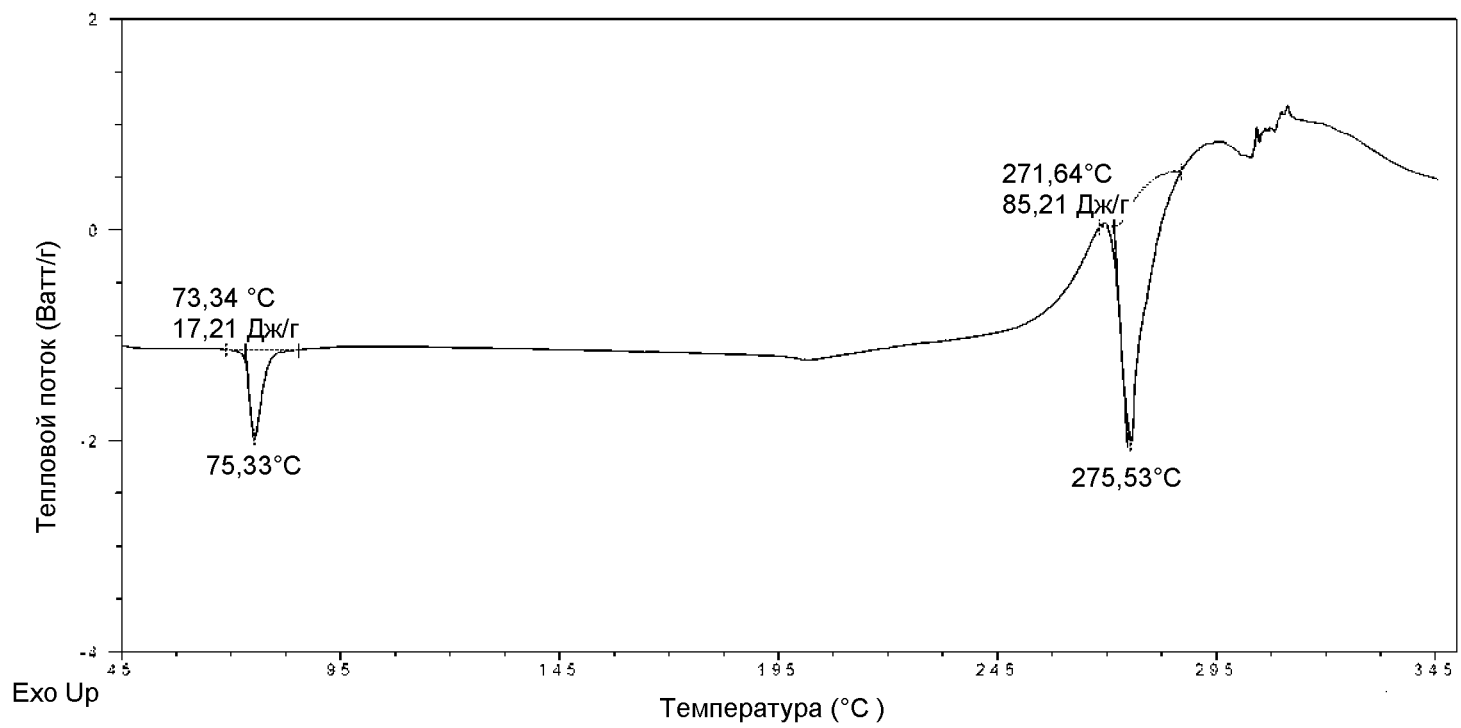
42/84

ФИГ. 43



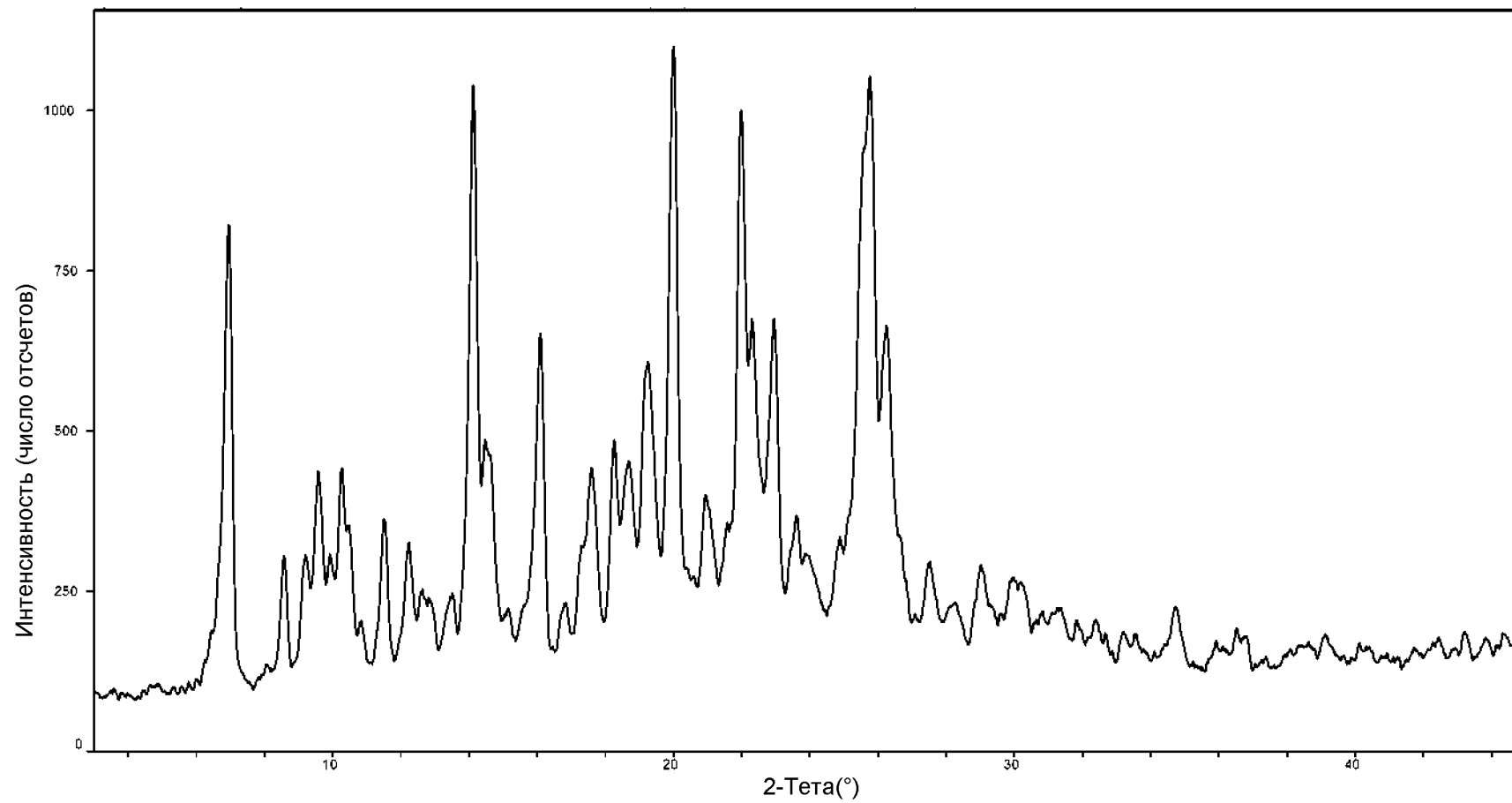


ФИГ. 44



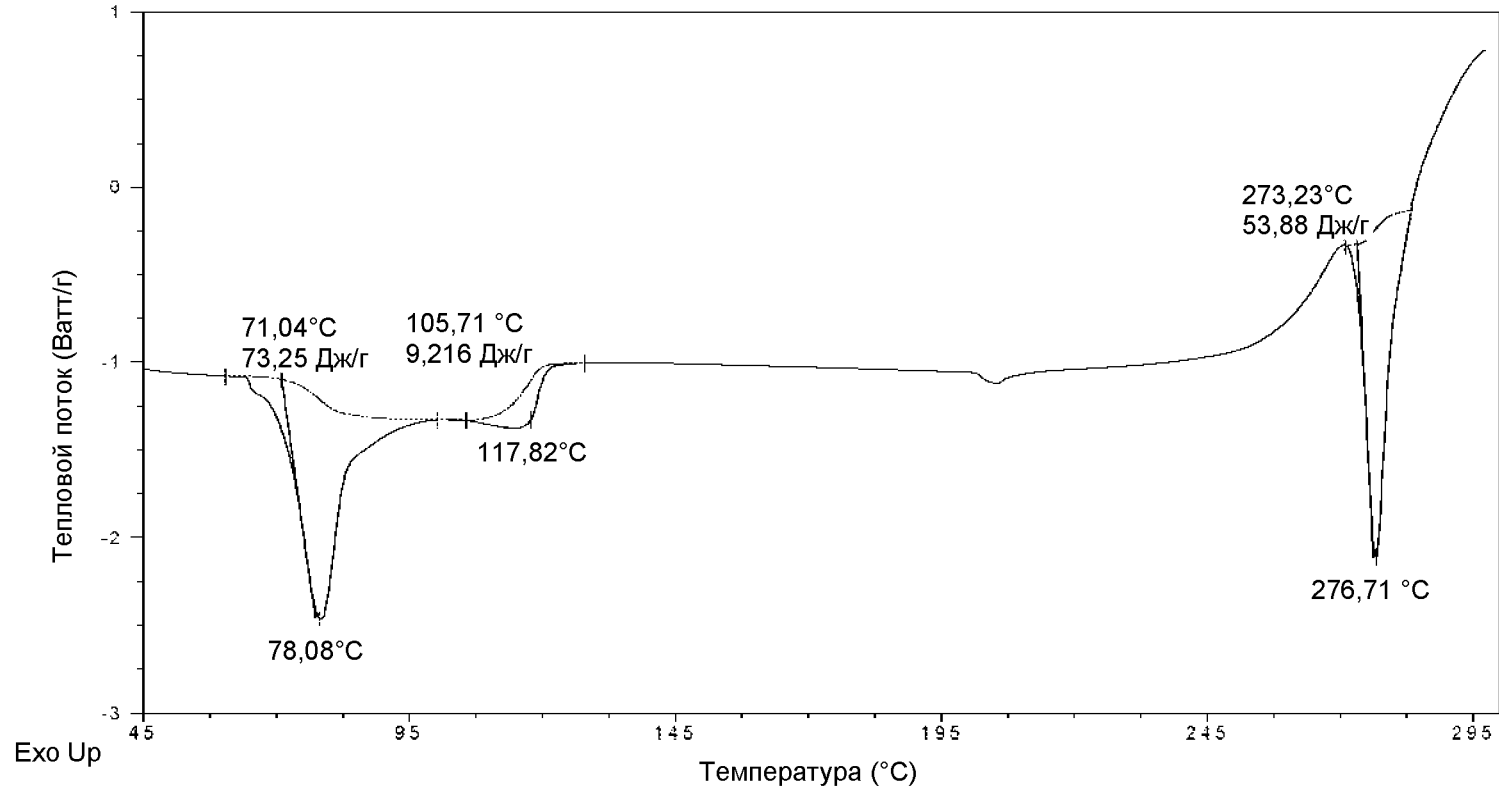
44/84

ФИГ. 45



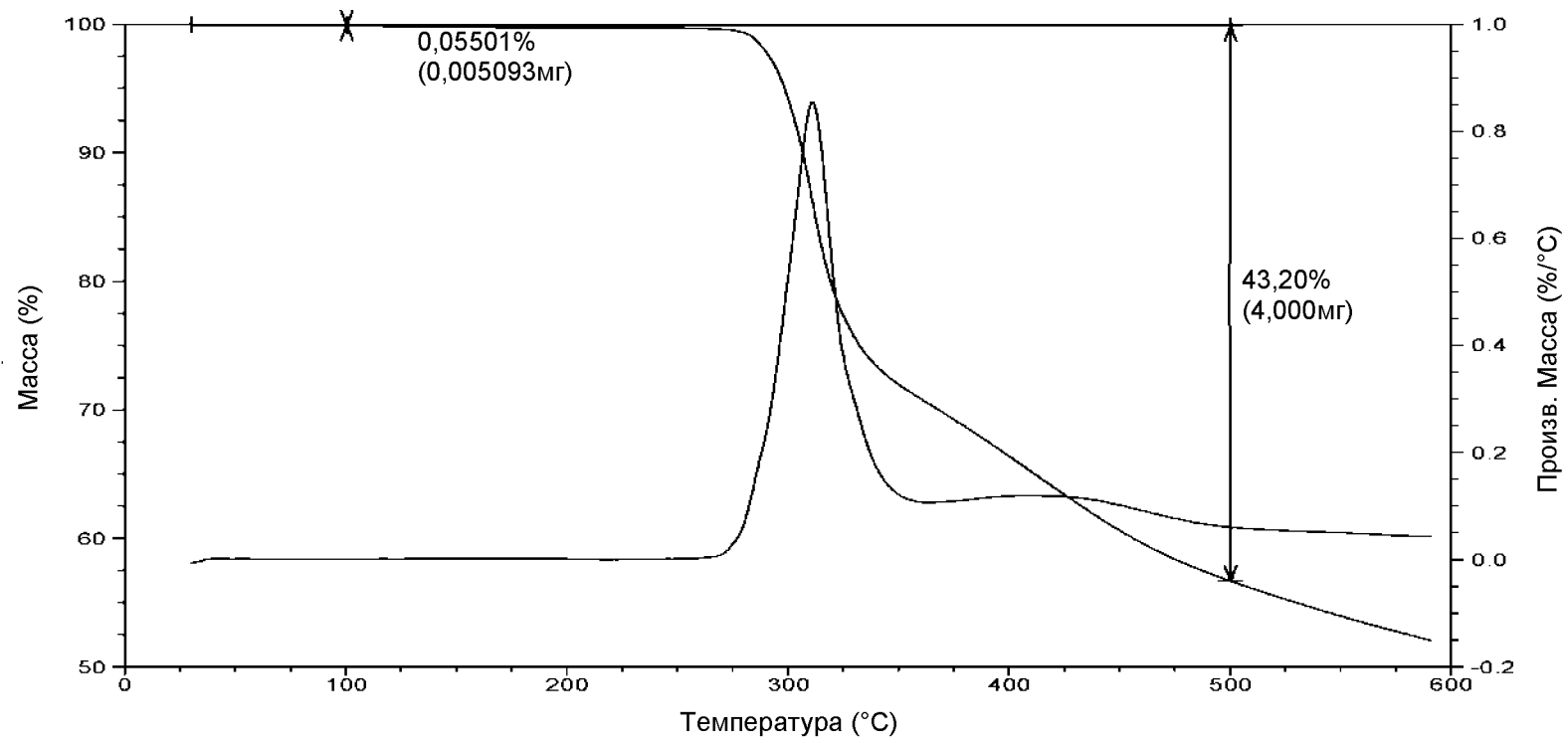
45/84

ФИГ. 46



46/84

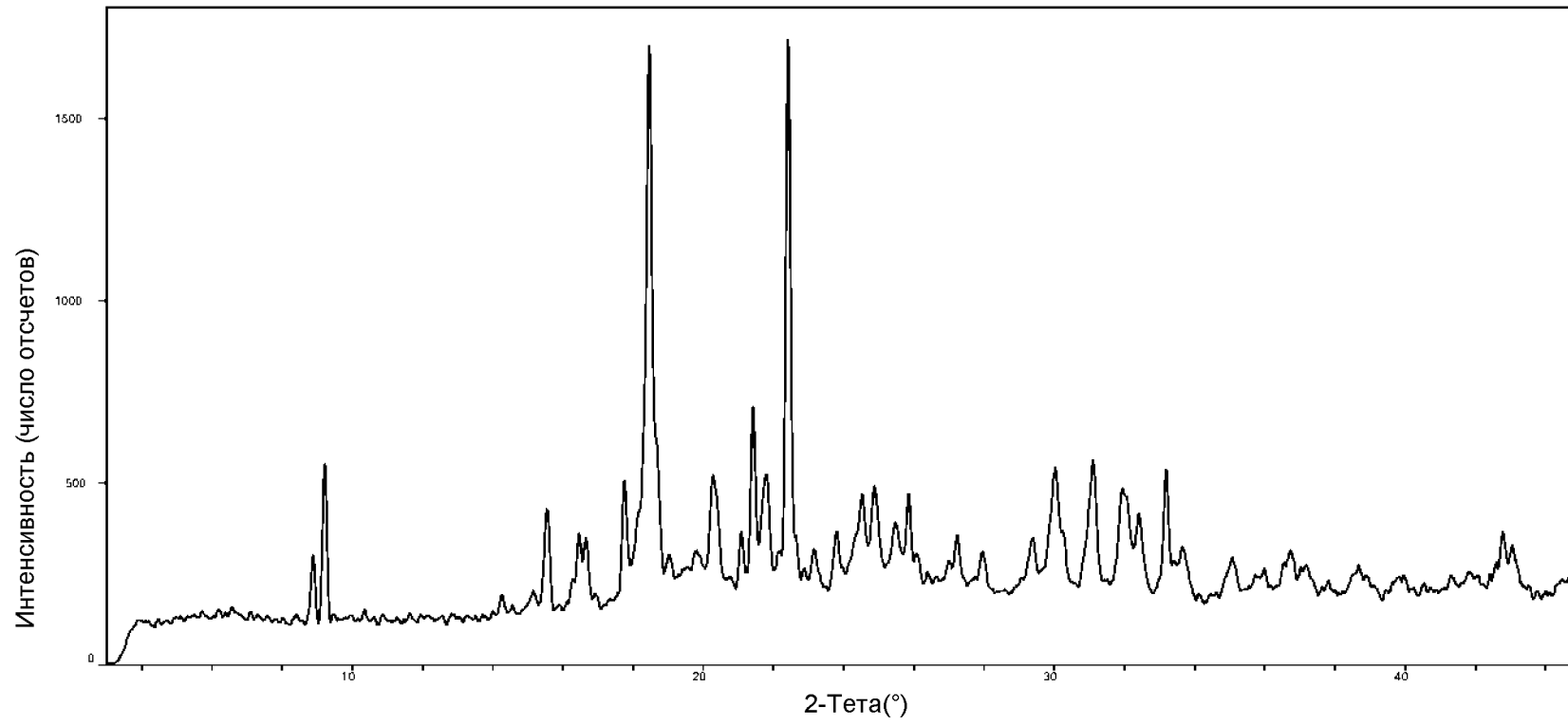
ФИГ. 47



Универсальные инструменты V4.5A TA

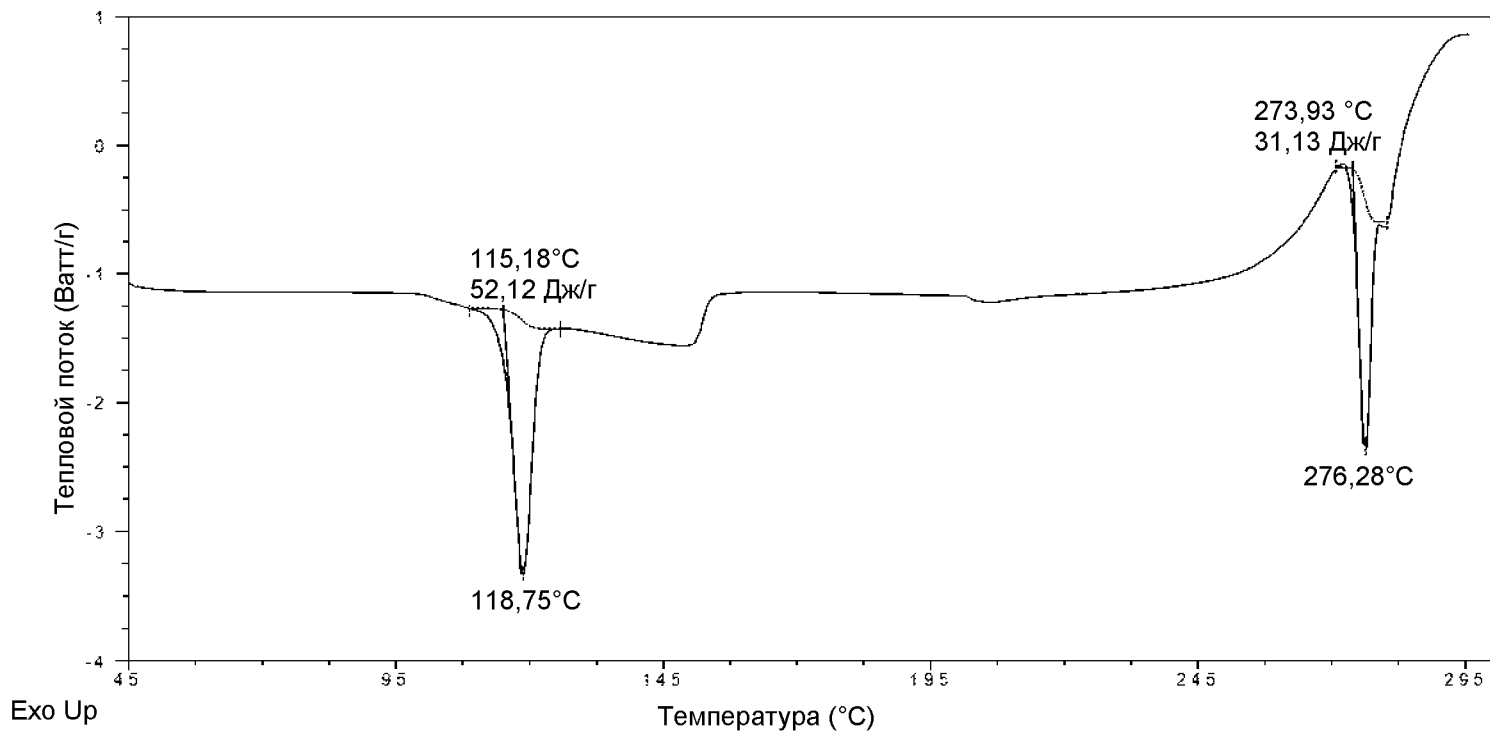
47/84

ФИГ. 48



48/84

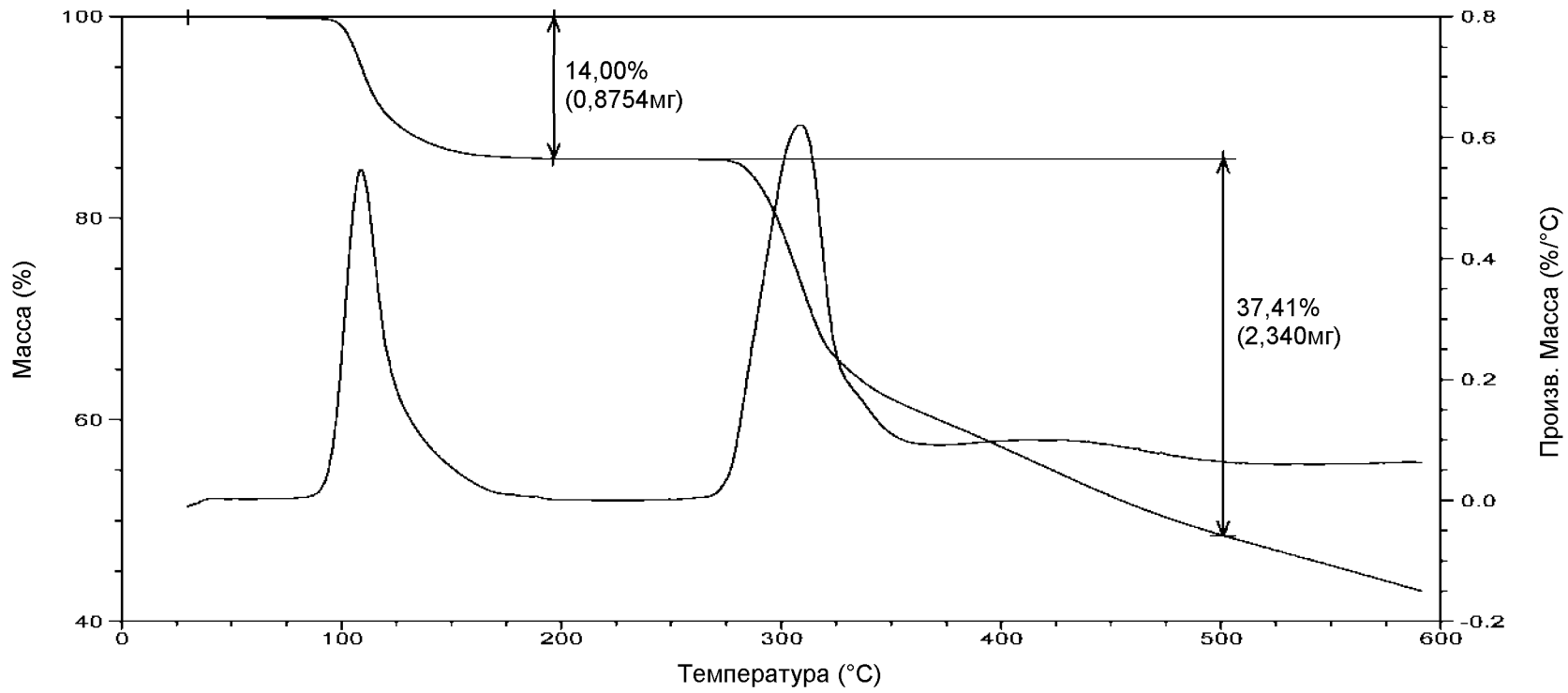
ФИГ. 49



Универсальные инструменты V 4.5 А ТА

49/84

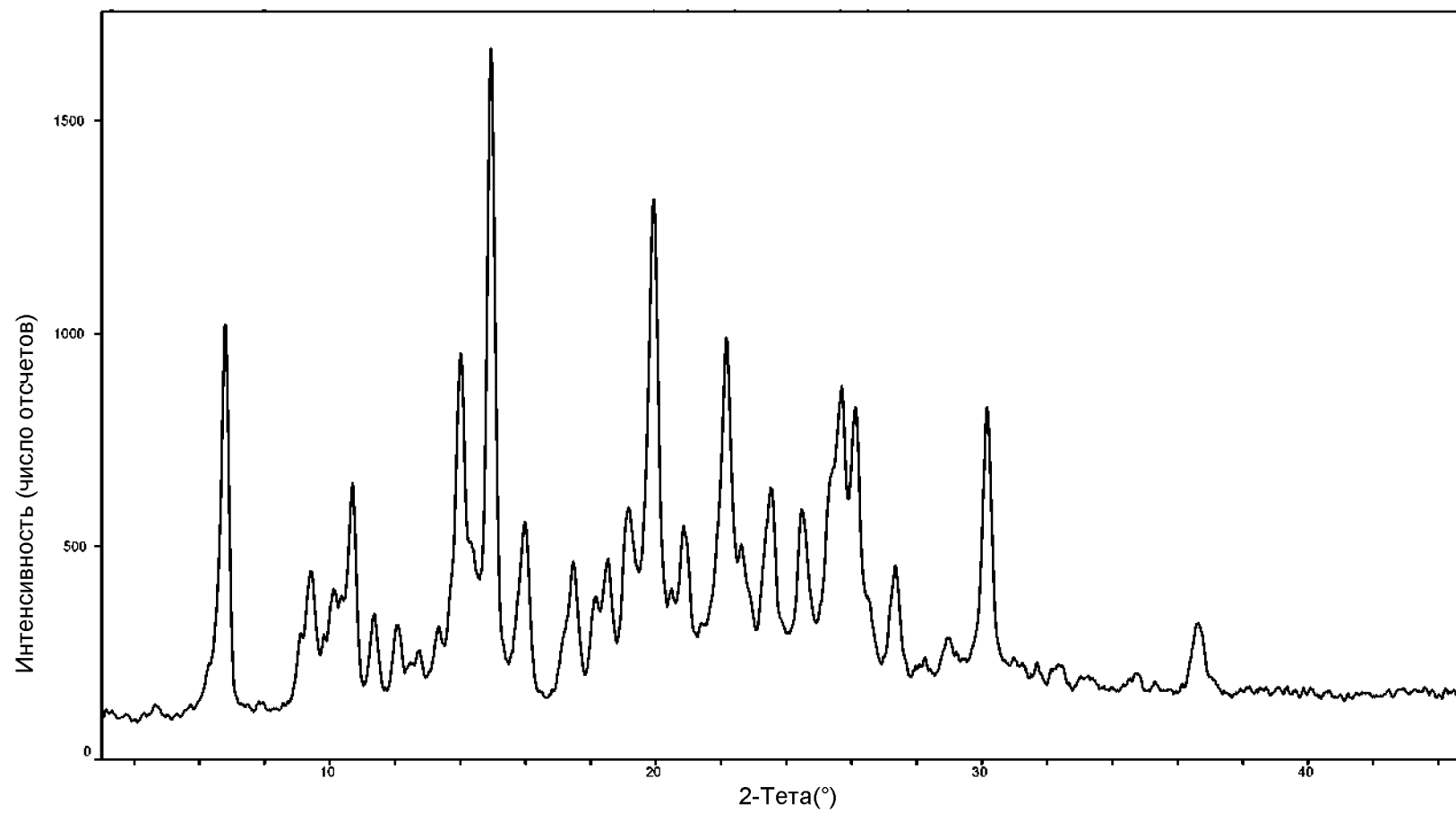
ФИГ. 50



Универсальные инструменты V4.5A TA

50/84

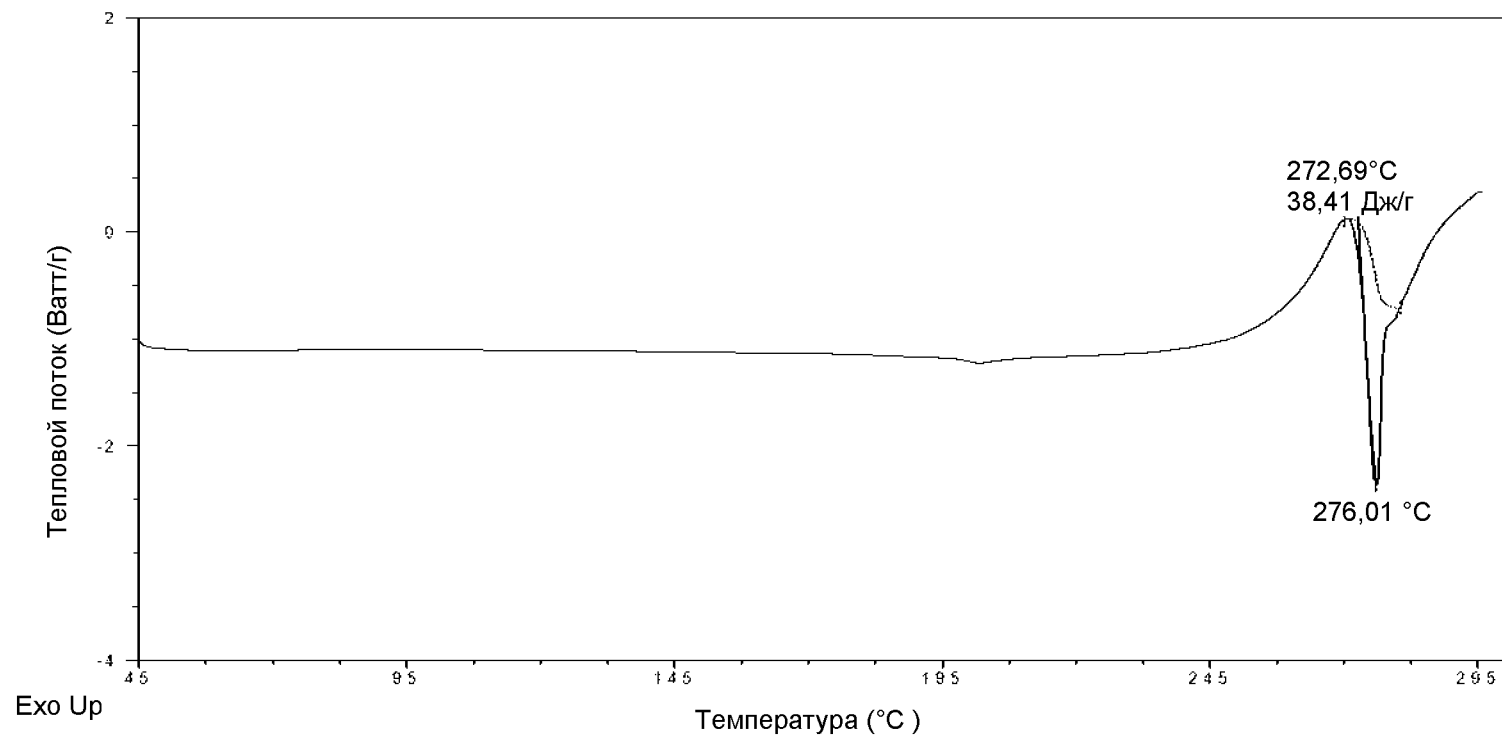
ФИГ. 51



51/84



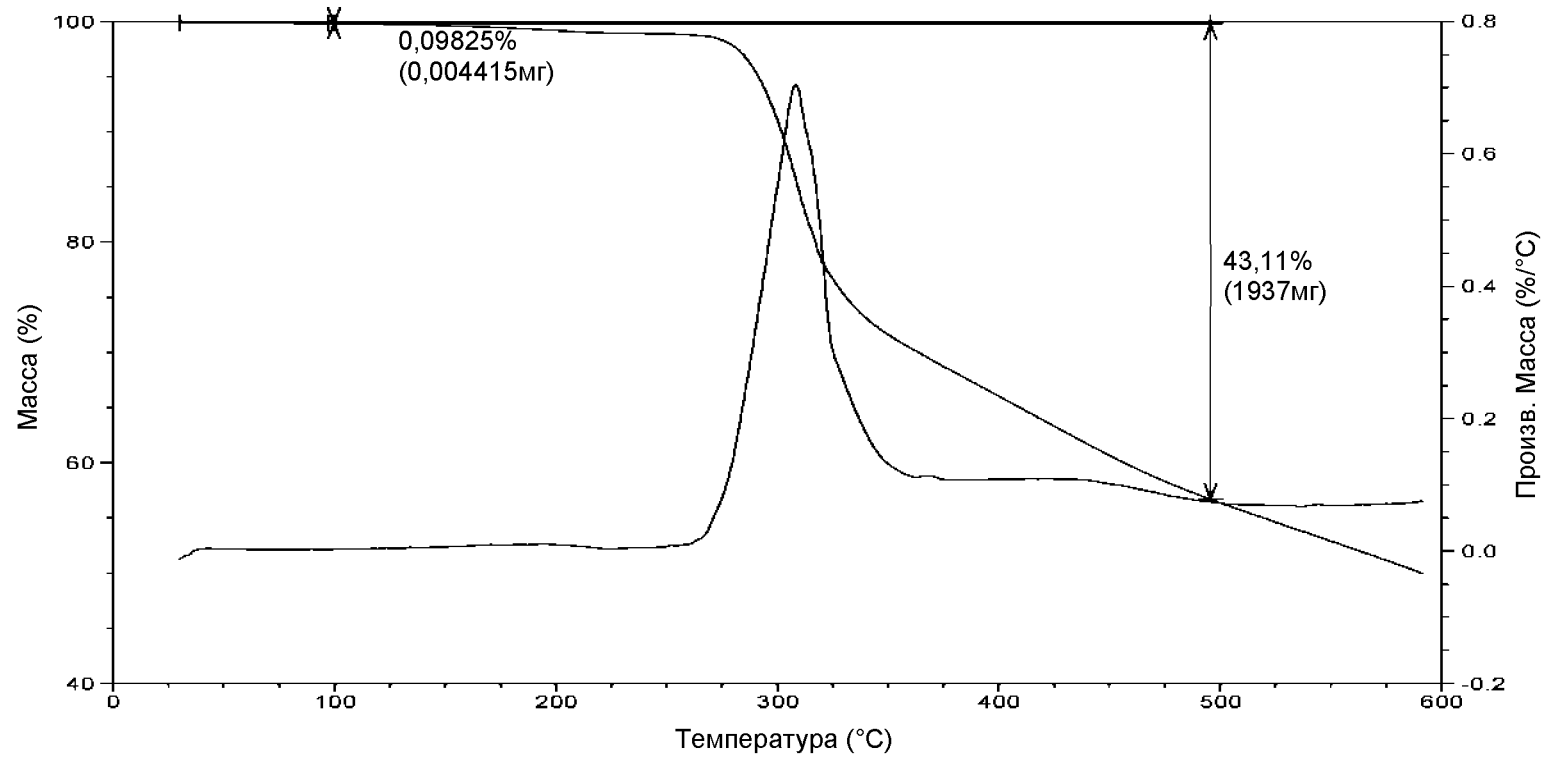
ФИГ. 52



Универсальные инструменты V4.5 A TA

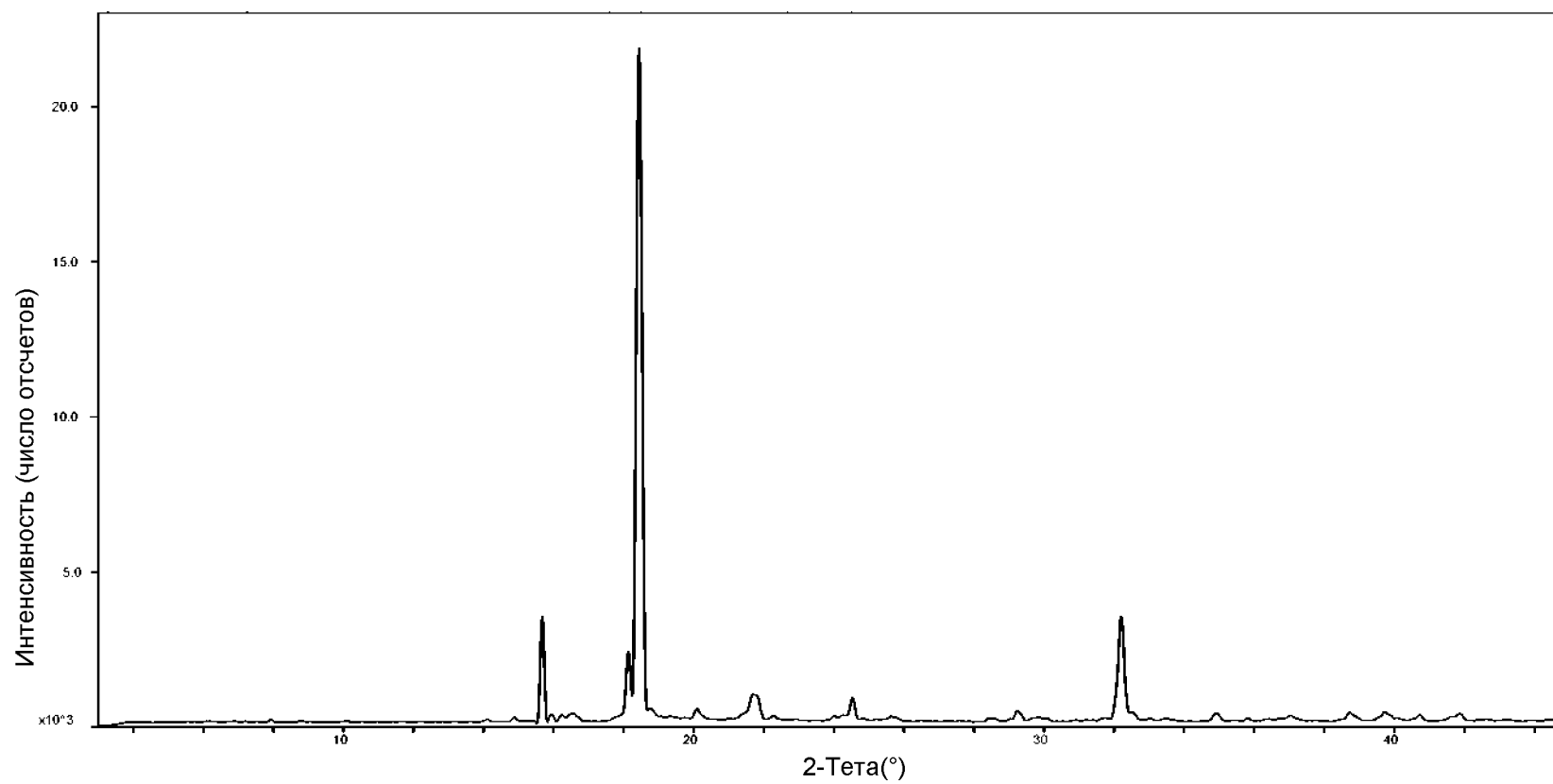
52/84

ФИГ. 53



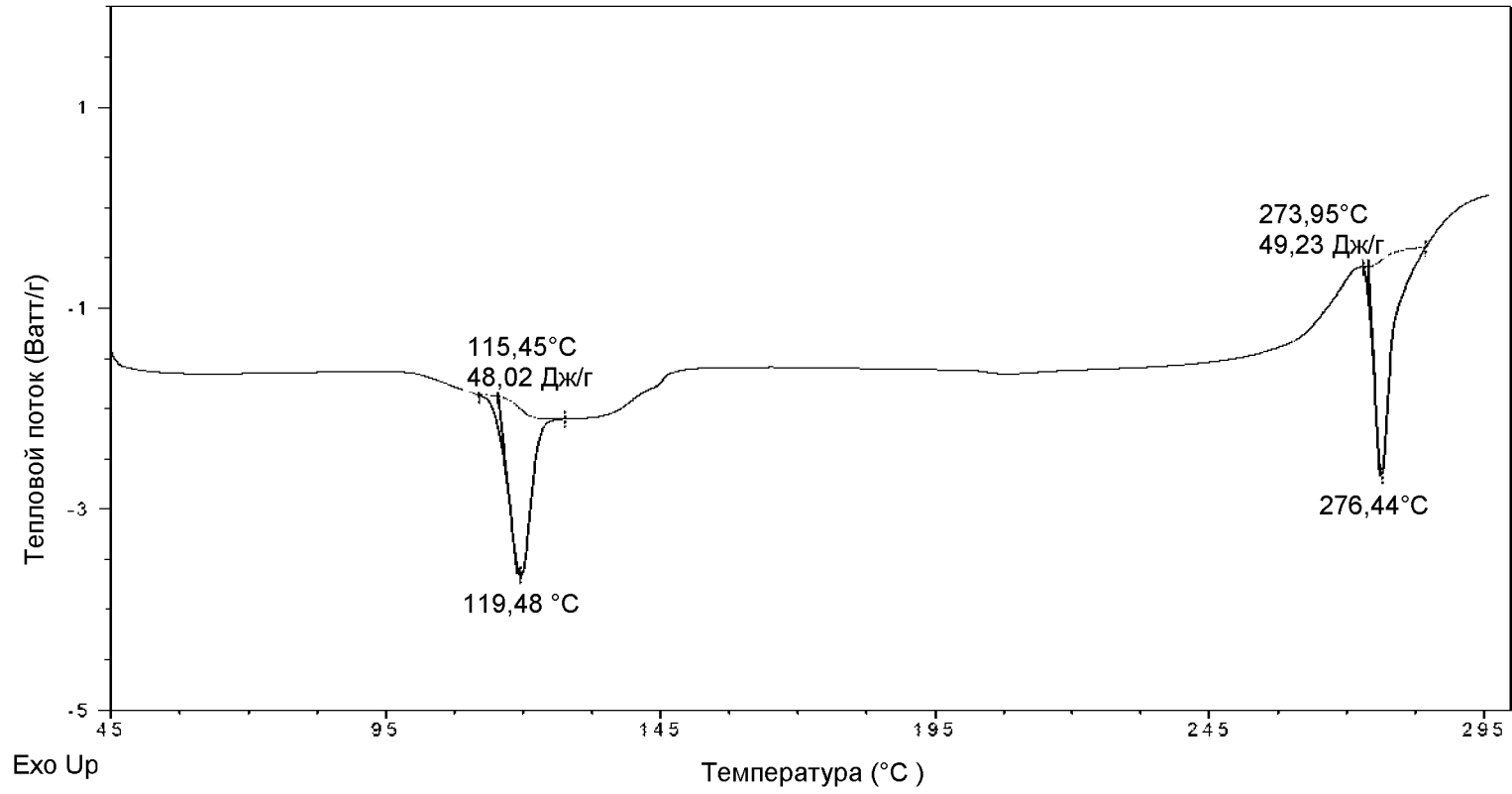
Универсальные инструменты V4.5A TA

ФИГ. 54



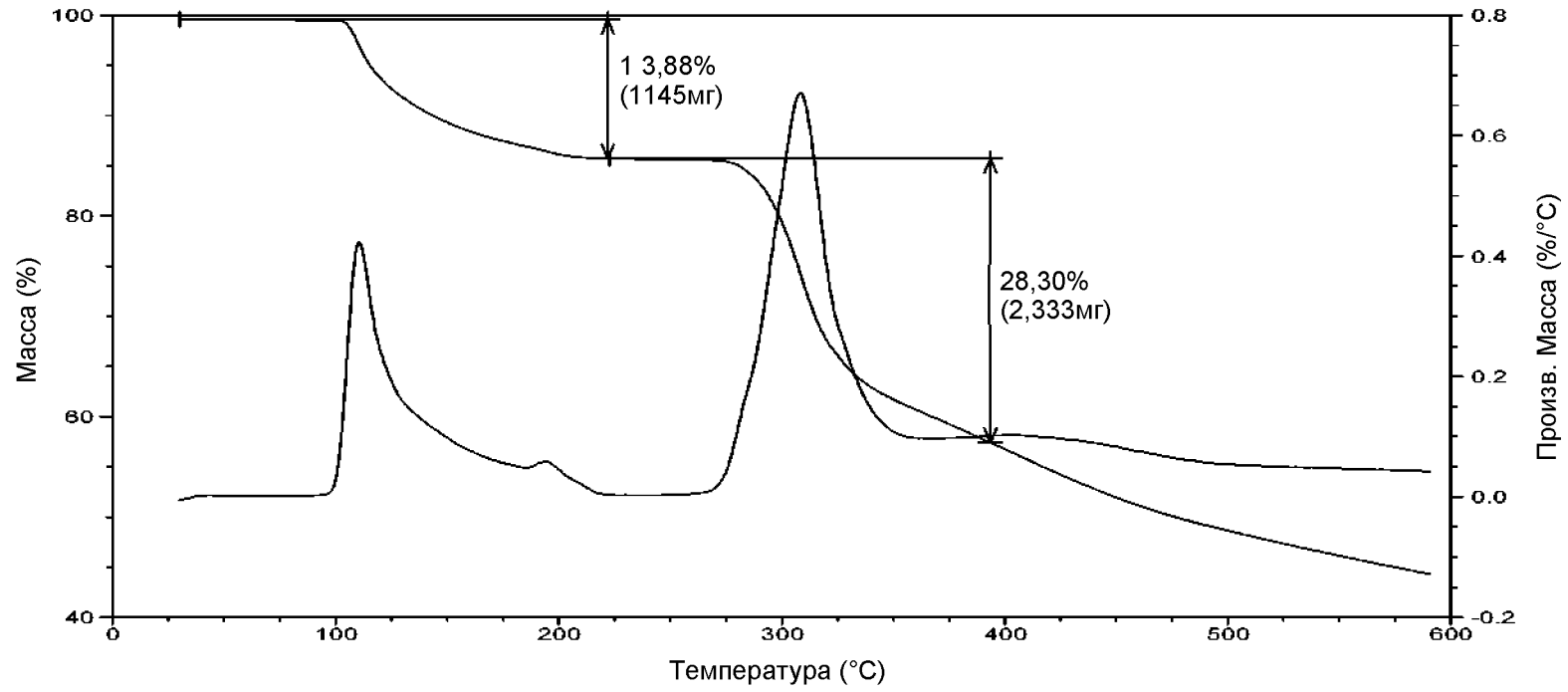
54/84

ФИГ. 55



55/84

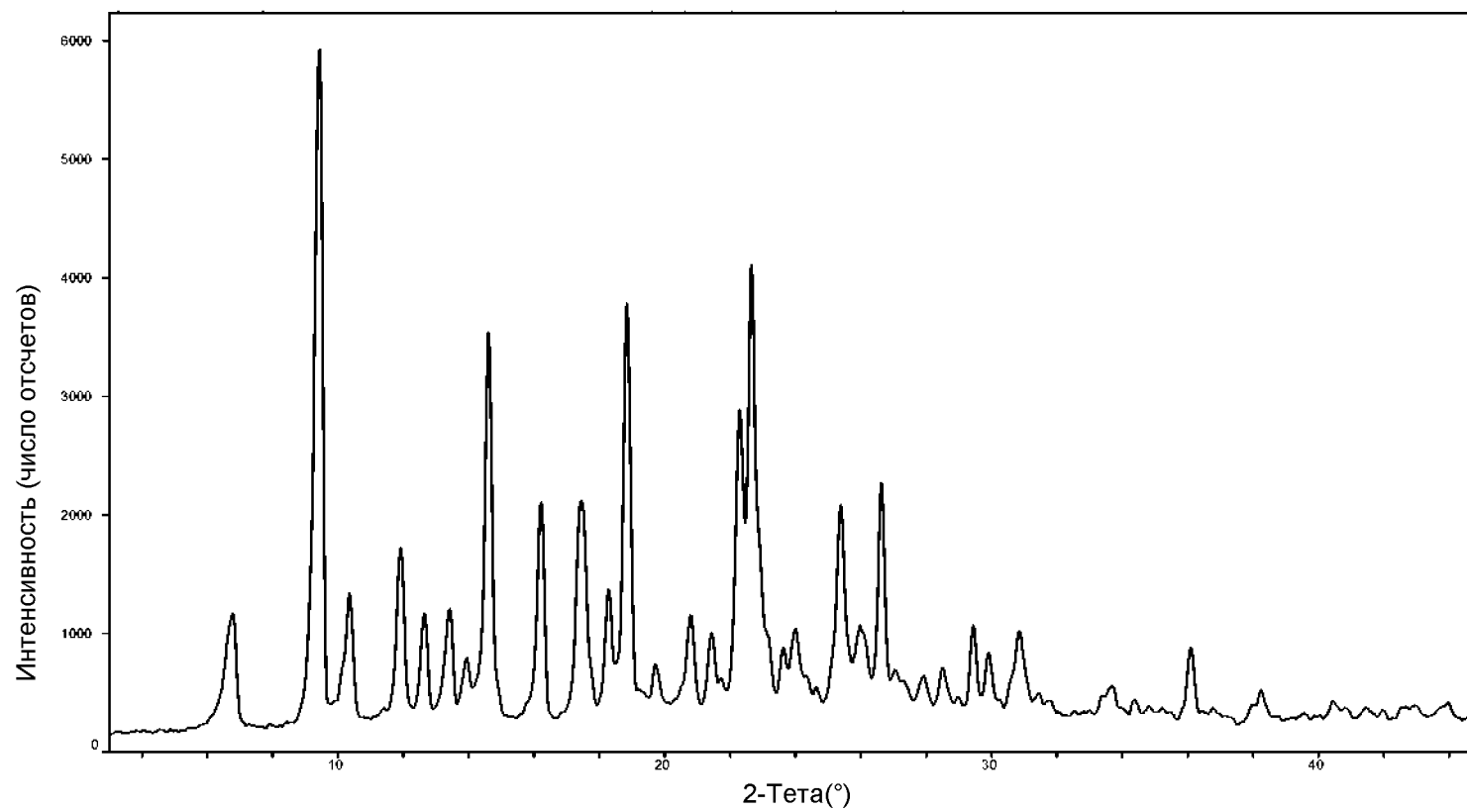
ФИГ. 56



Универсальные инструменты V4.5A TA

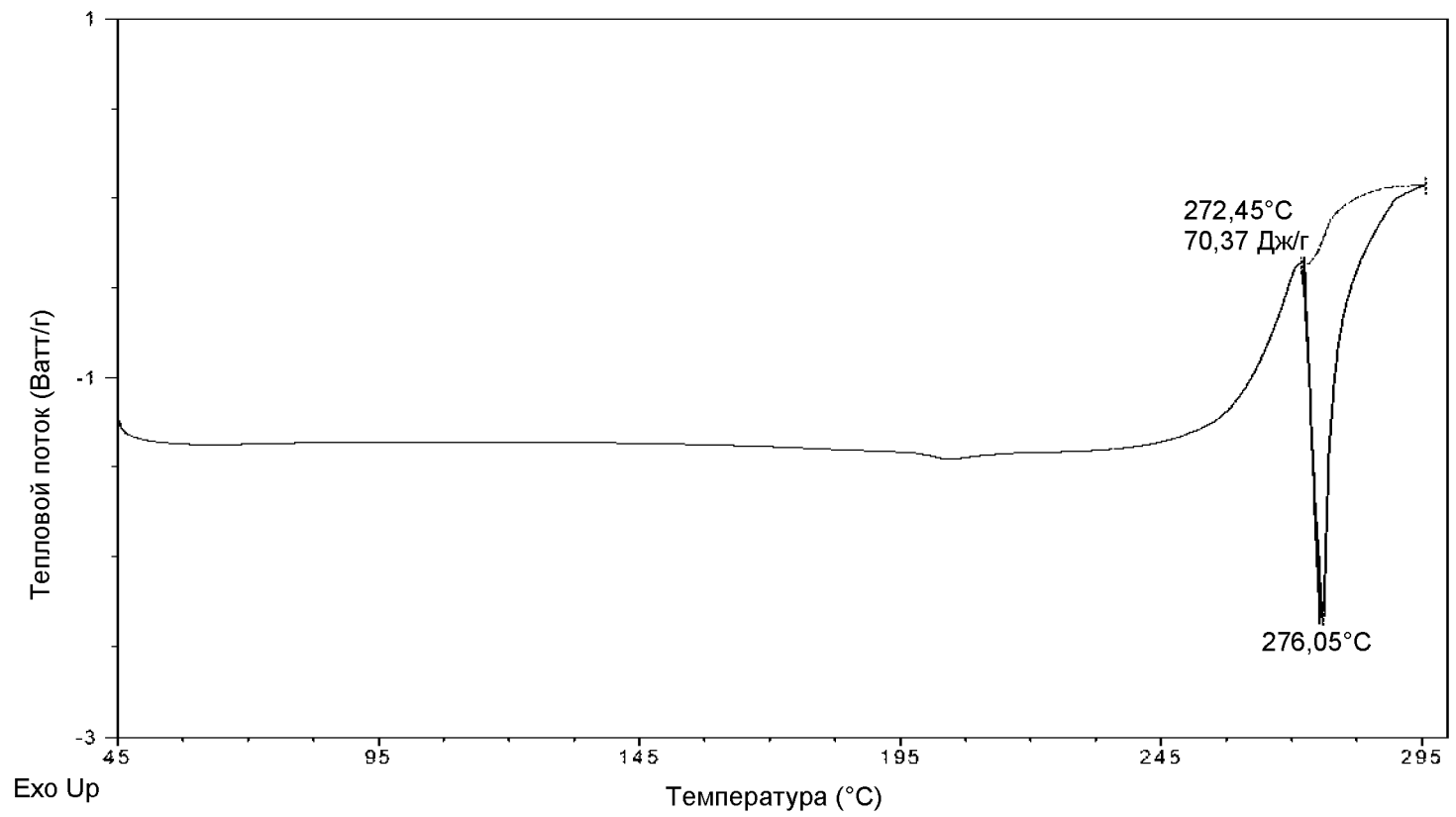
56/84

ФИГ. 57



57/84

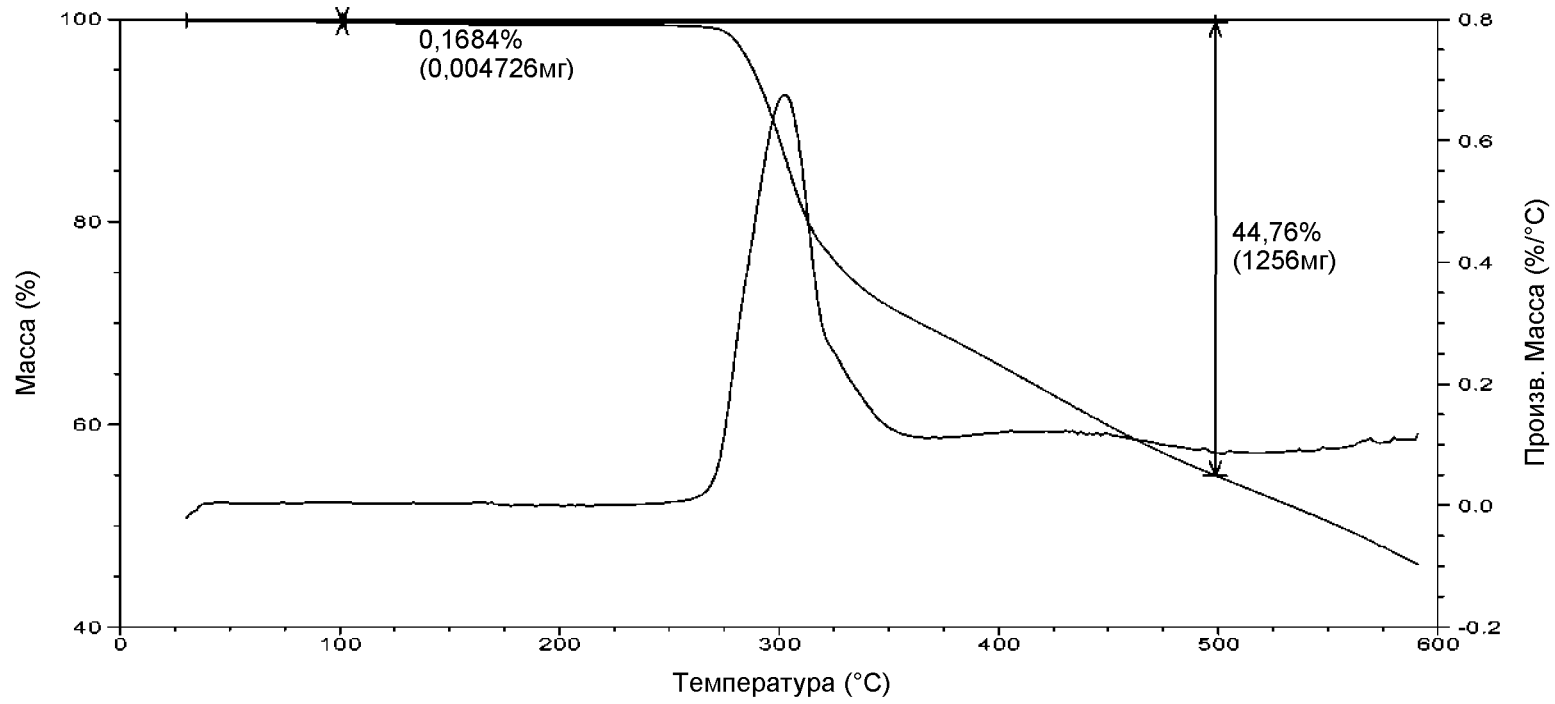
ФИГ. 58



Универсальные инструменты V4.5A TA

58/84

ФИГ. 59

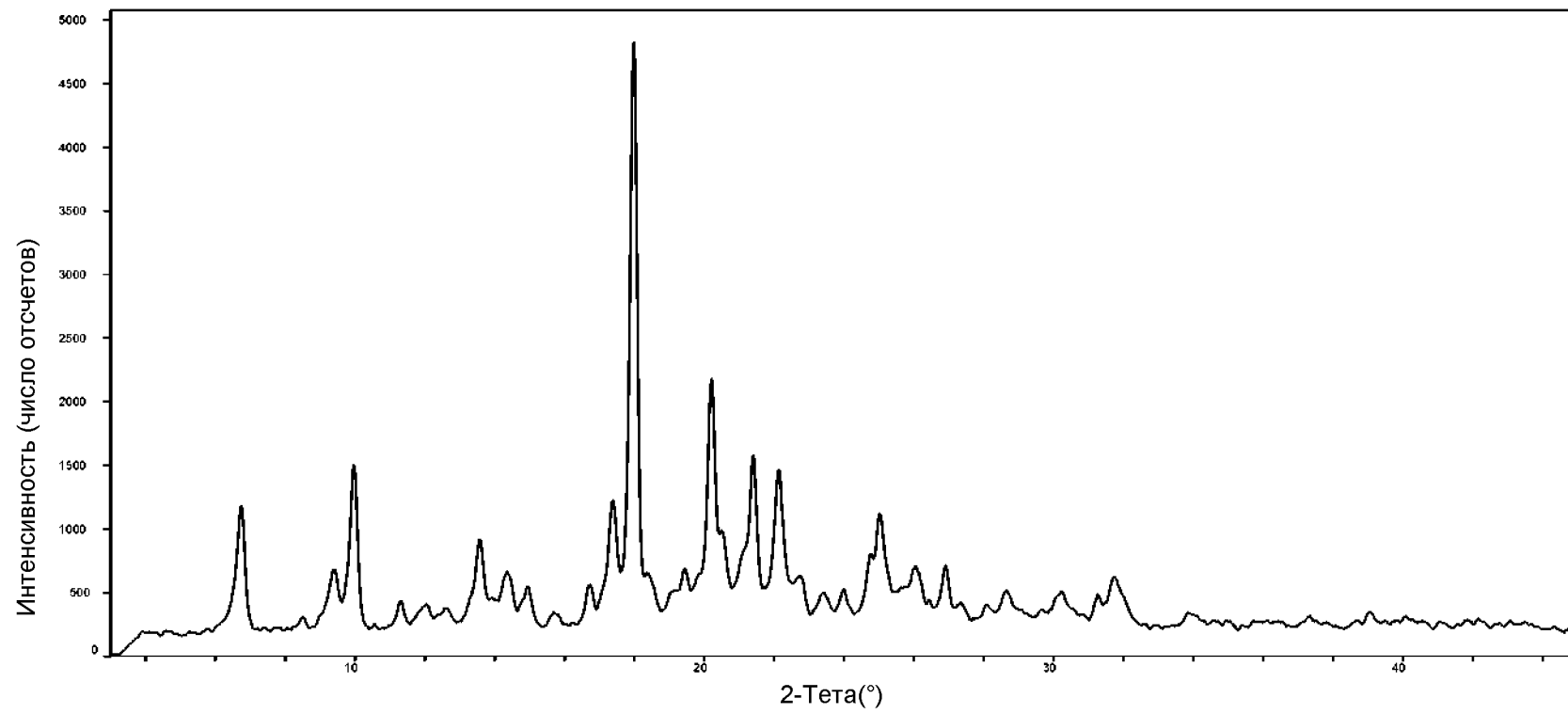


Универсальные инструменты V4.5A TA

59/84

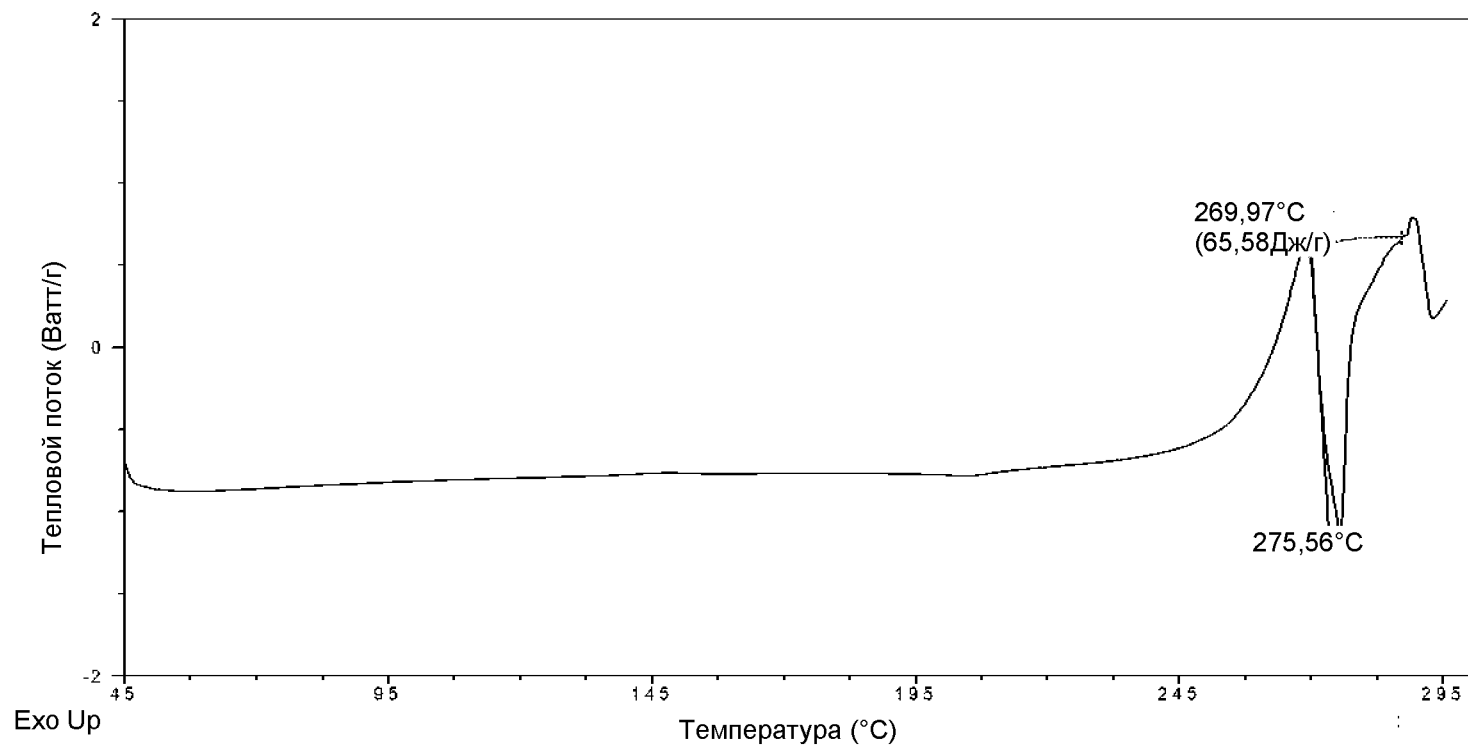


ФИГ. 60



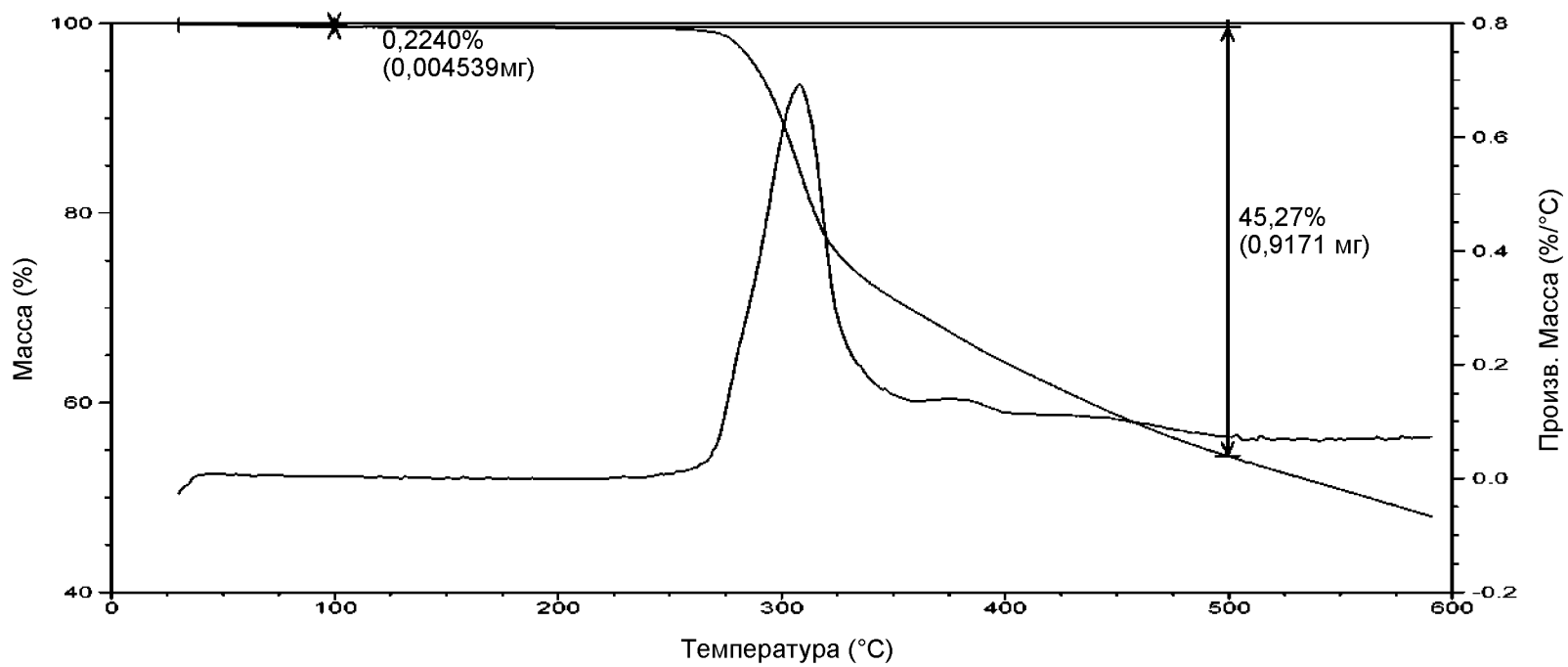
60/84

ФИГ. 61



61/84

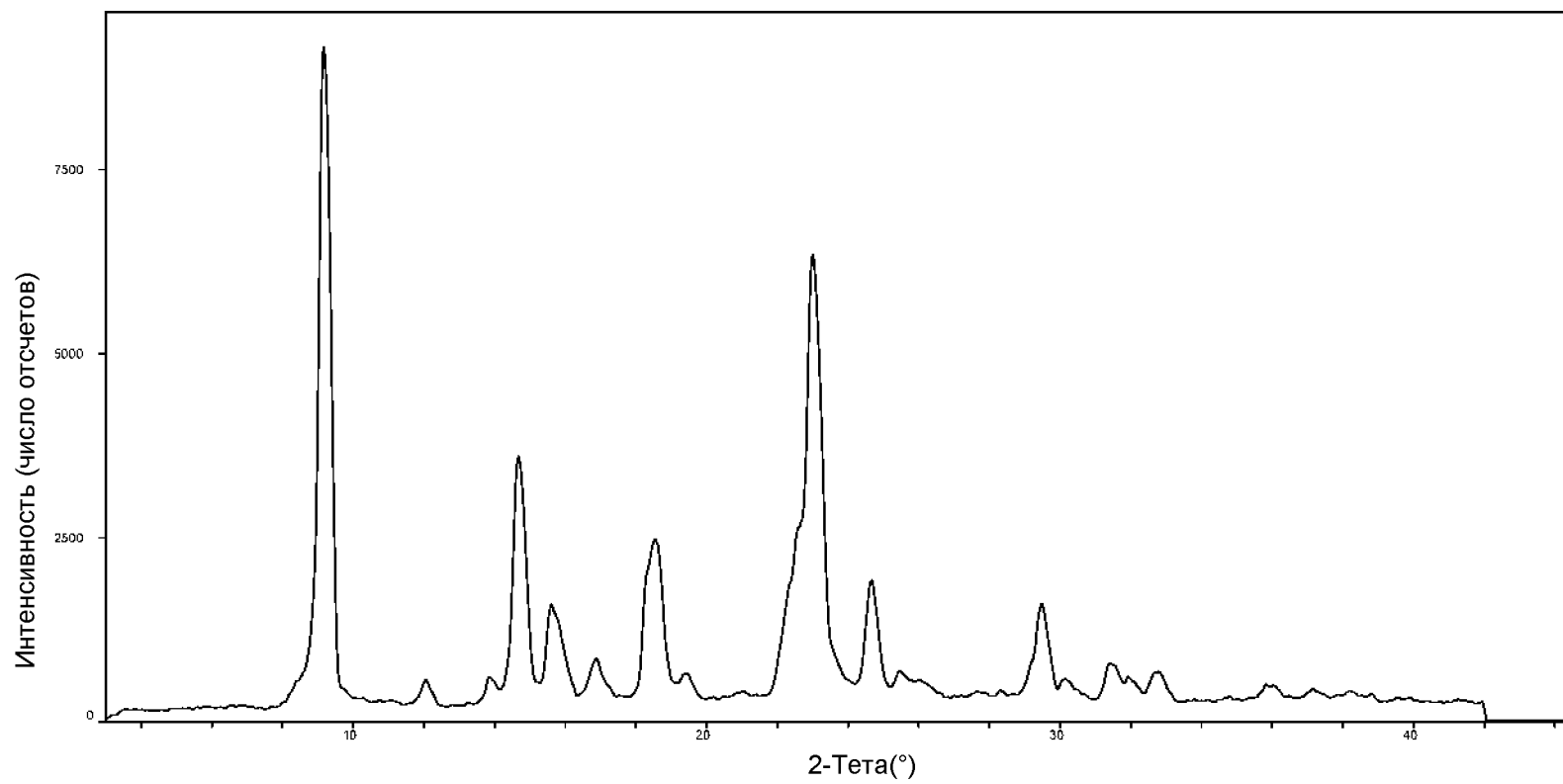
ФИГ. 62



Универсальные инструменты V4.5A TA

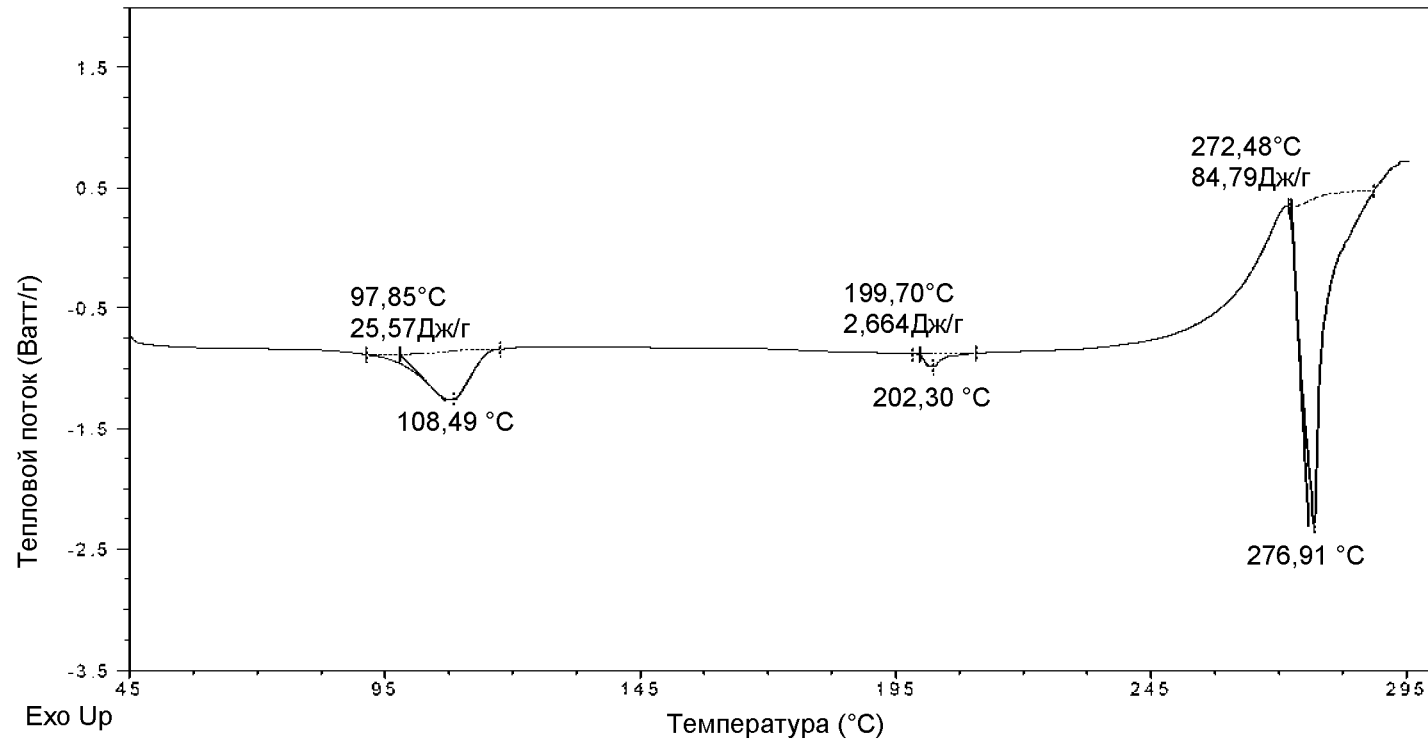
62/84

ФИГ. 63



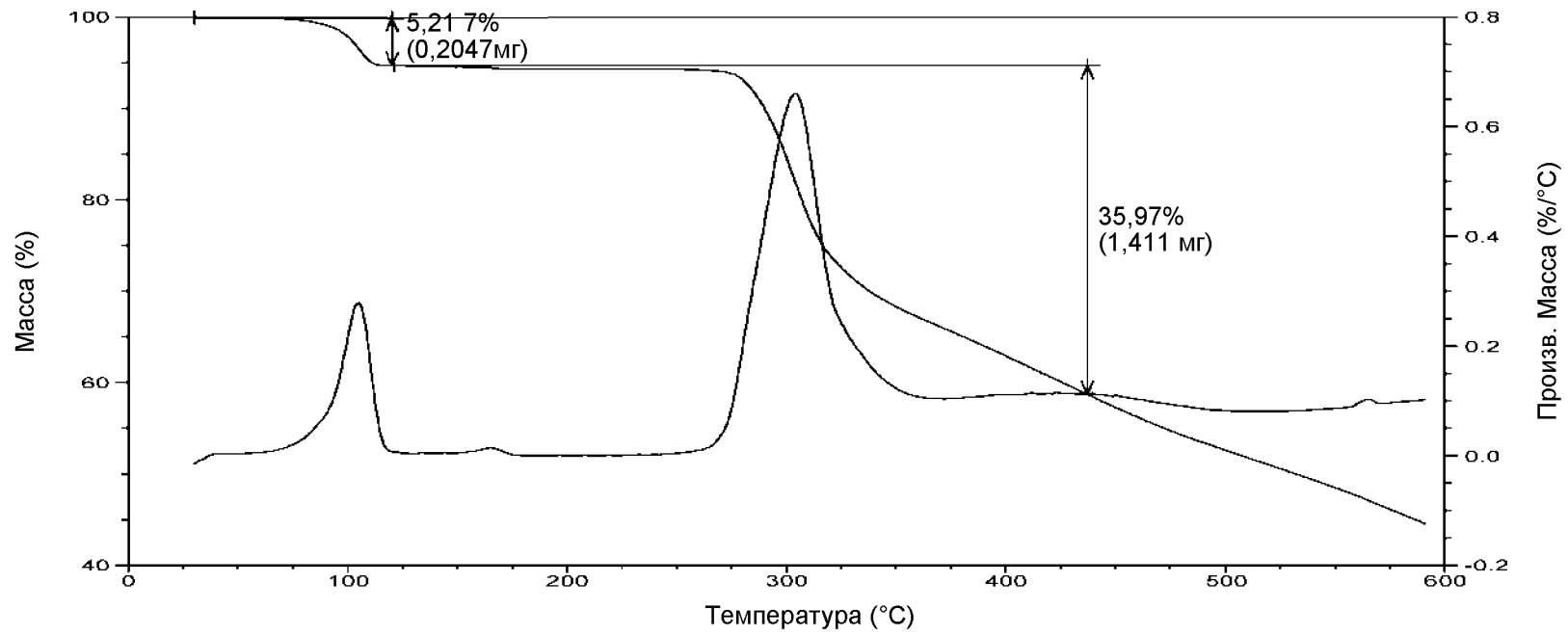
63/84

ФИГ. 64



64/84

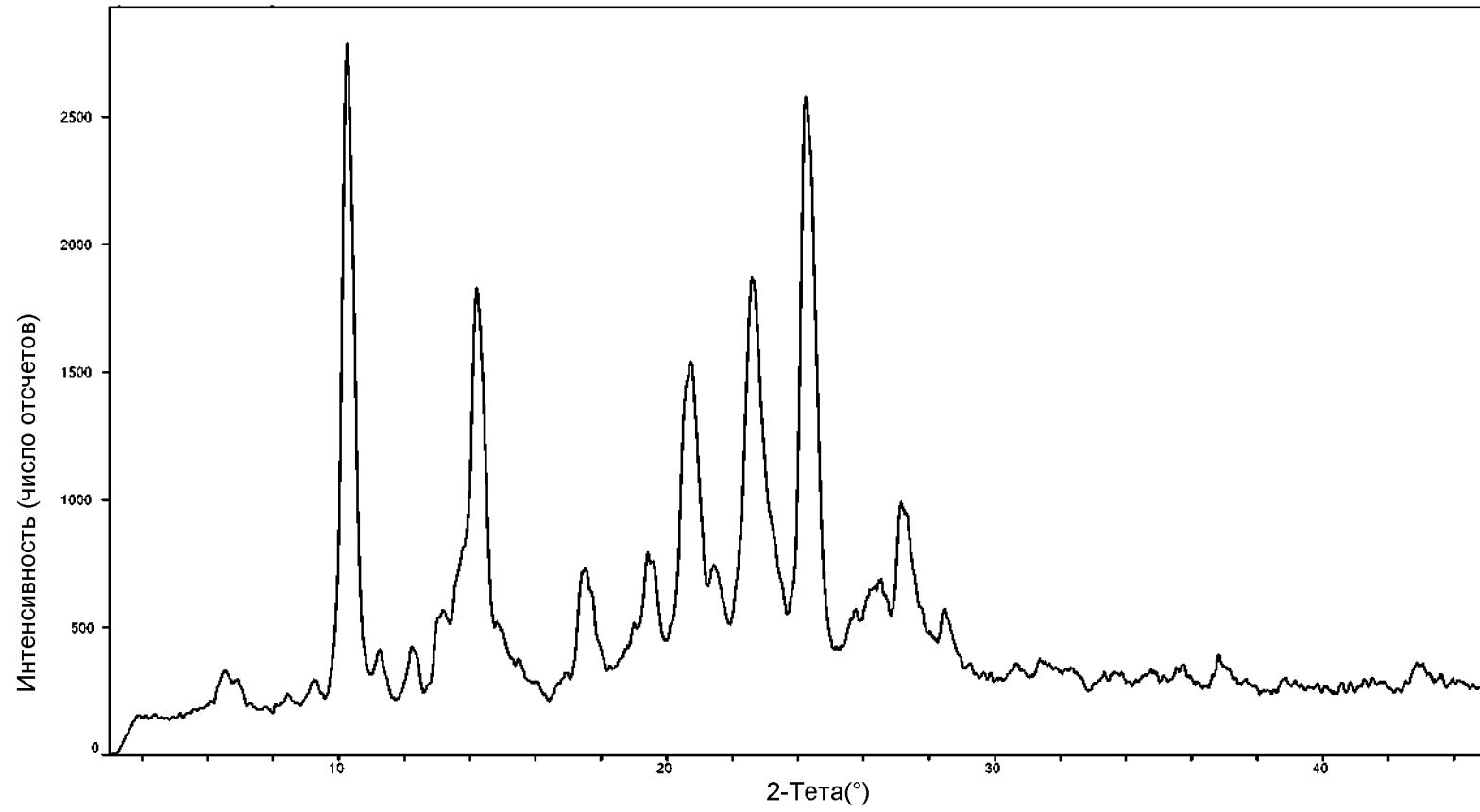
ФИГ. 65



Универсальные инструменты V4.5A TA

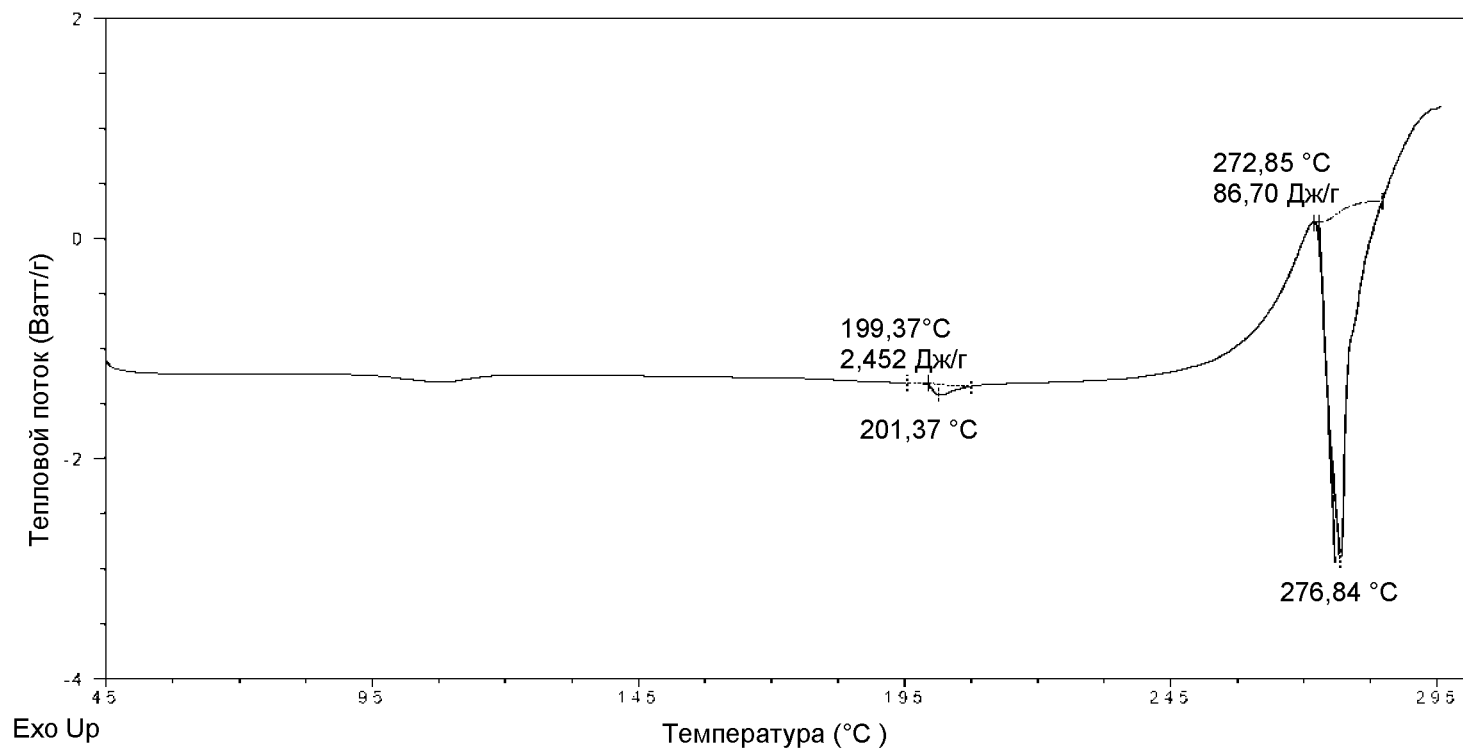
65/84

ФИГ. 66



66/84

ФИГ. 67

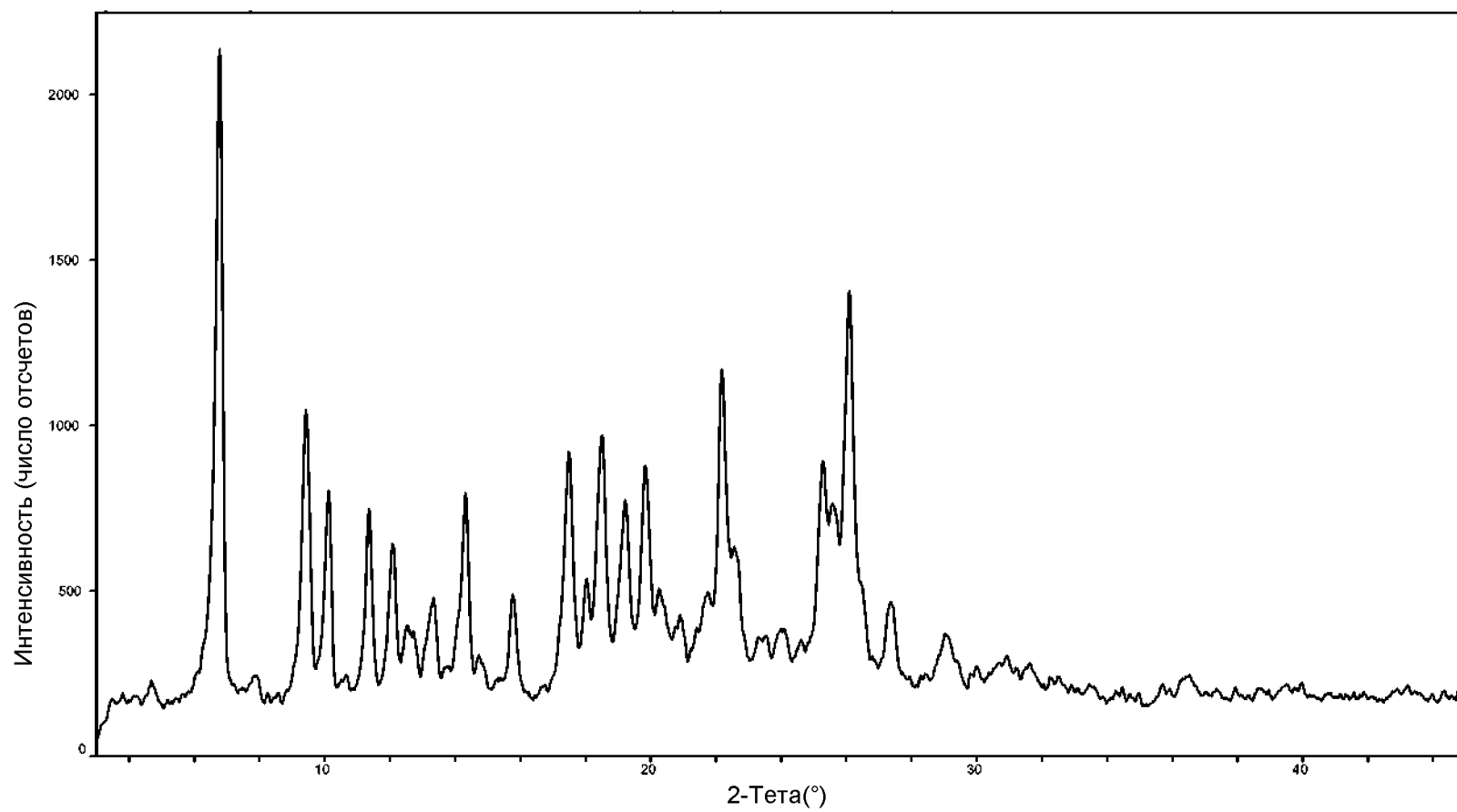


Универсальные инструменты V4.5A TA

67/84

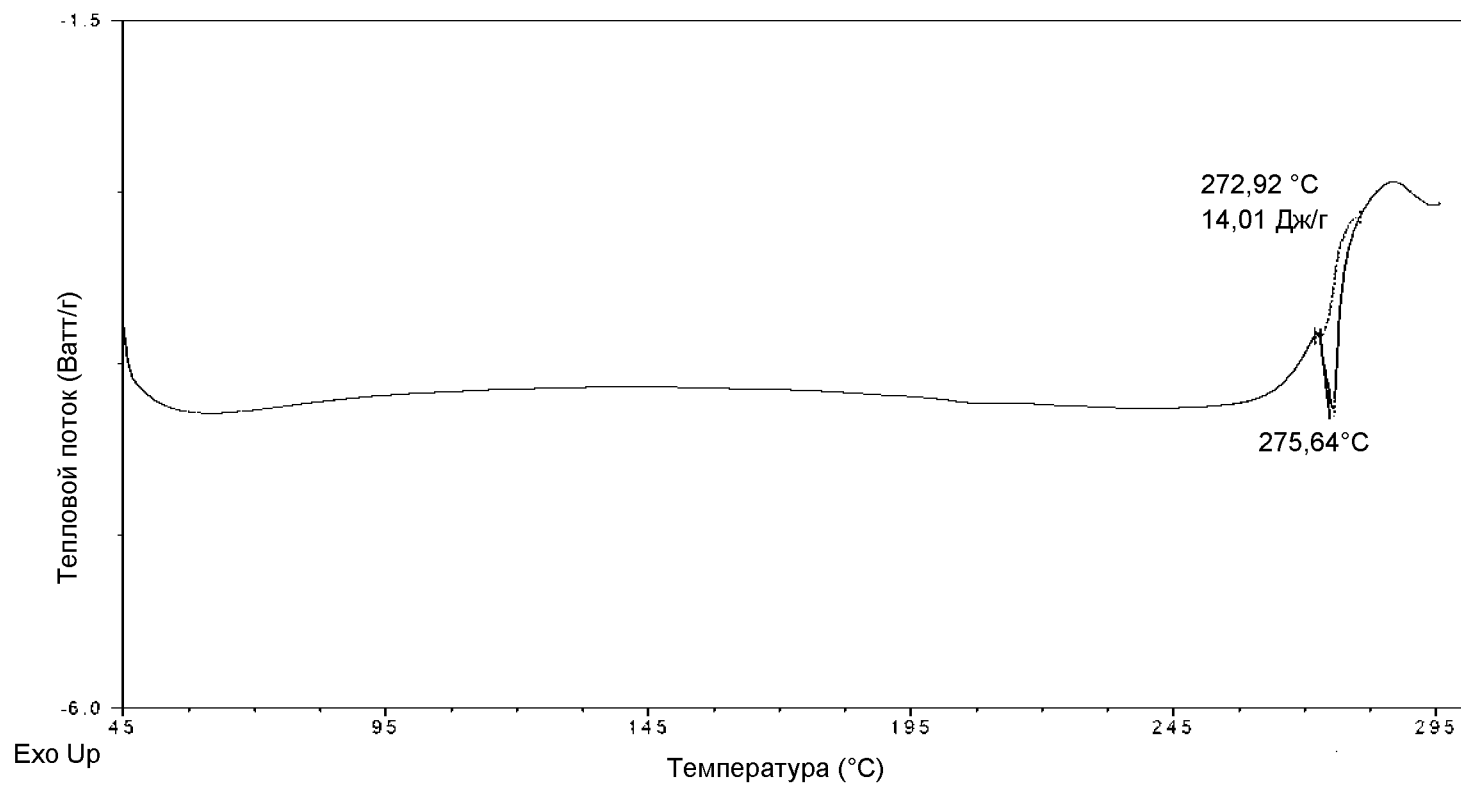


ФИГ. 68



68/84

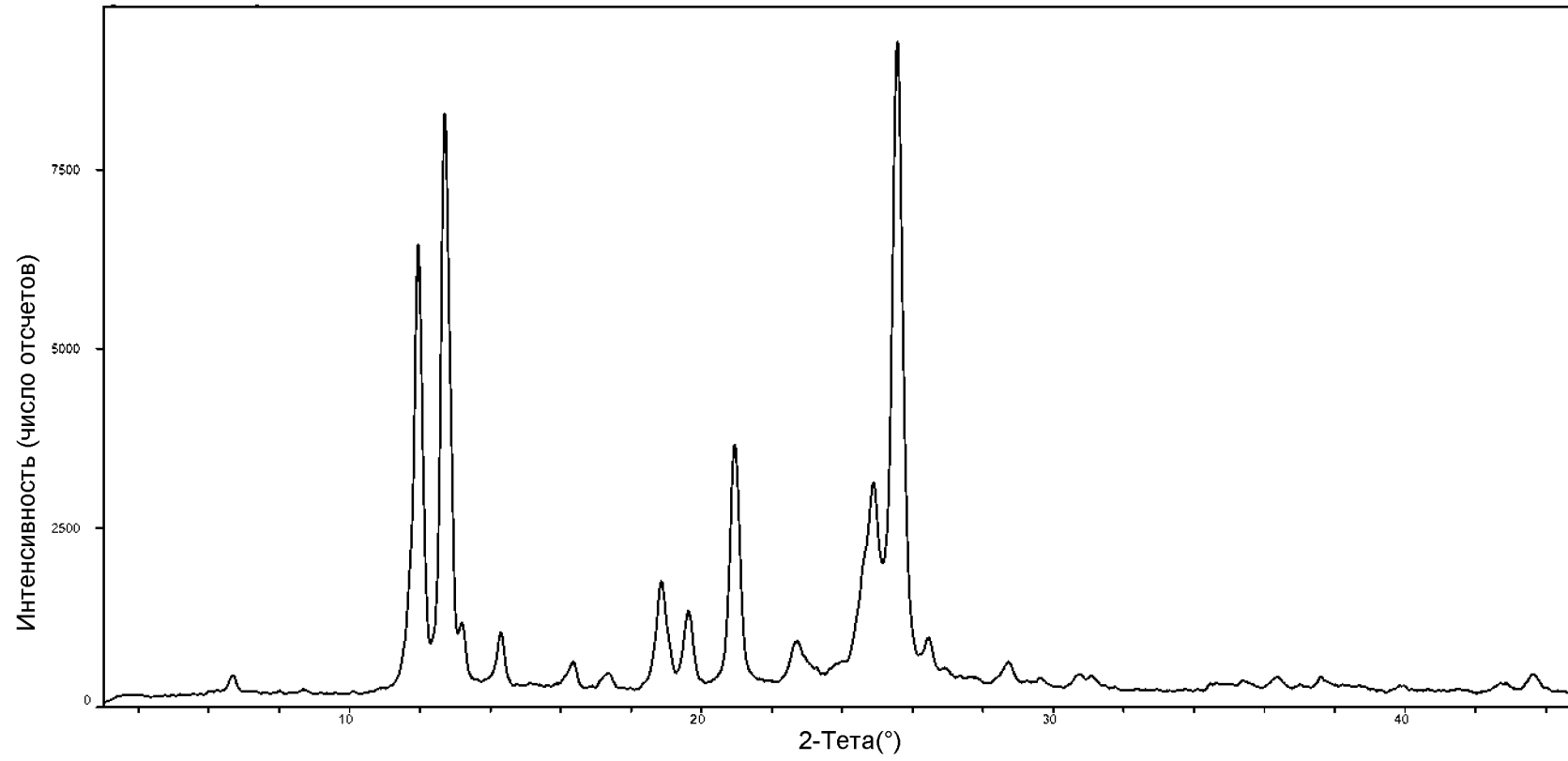
ФИГ. 69



Универсальные инструменты V4.5A TA

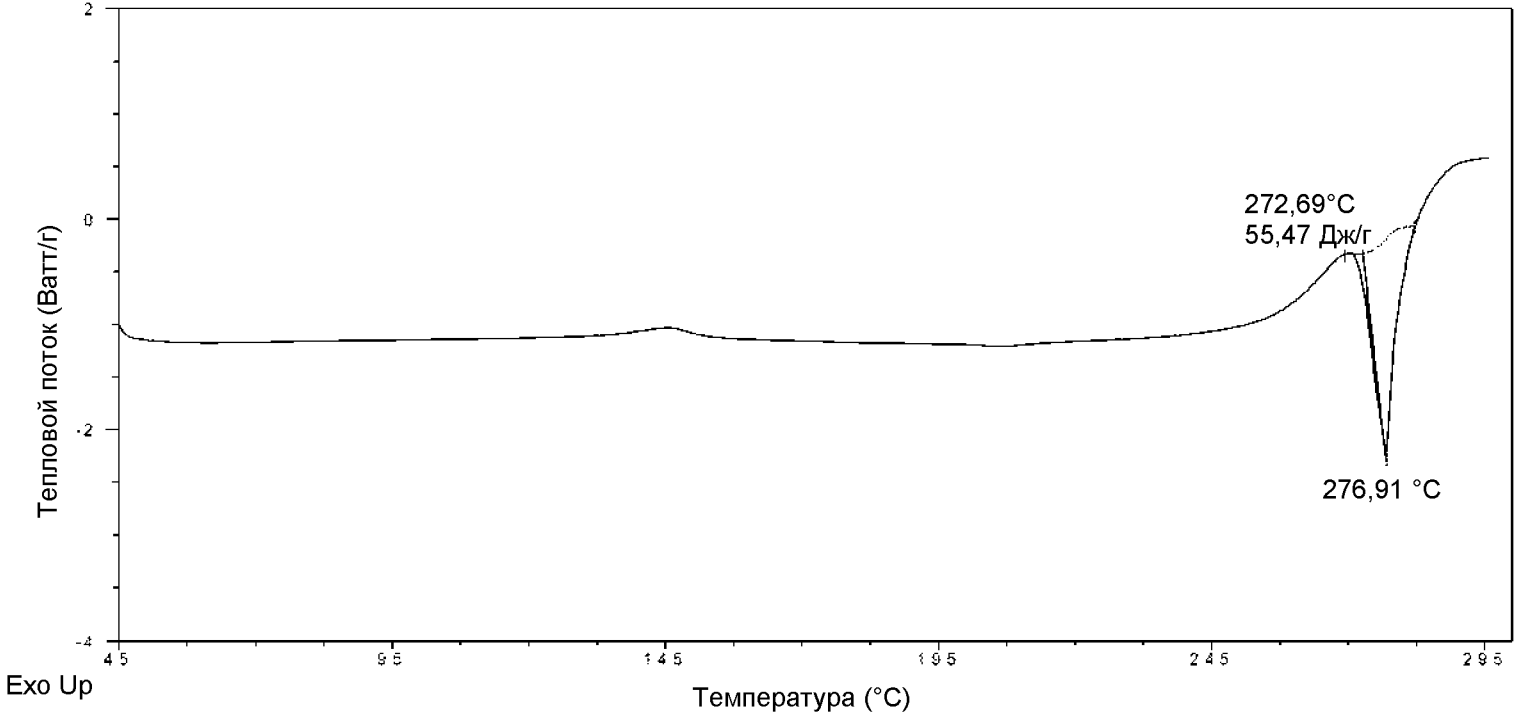
69/84

ФИГ. 70



70/84

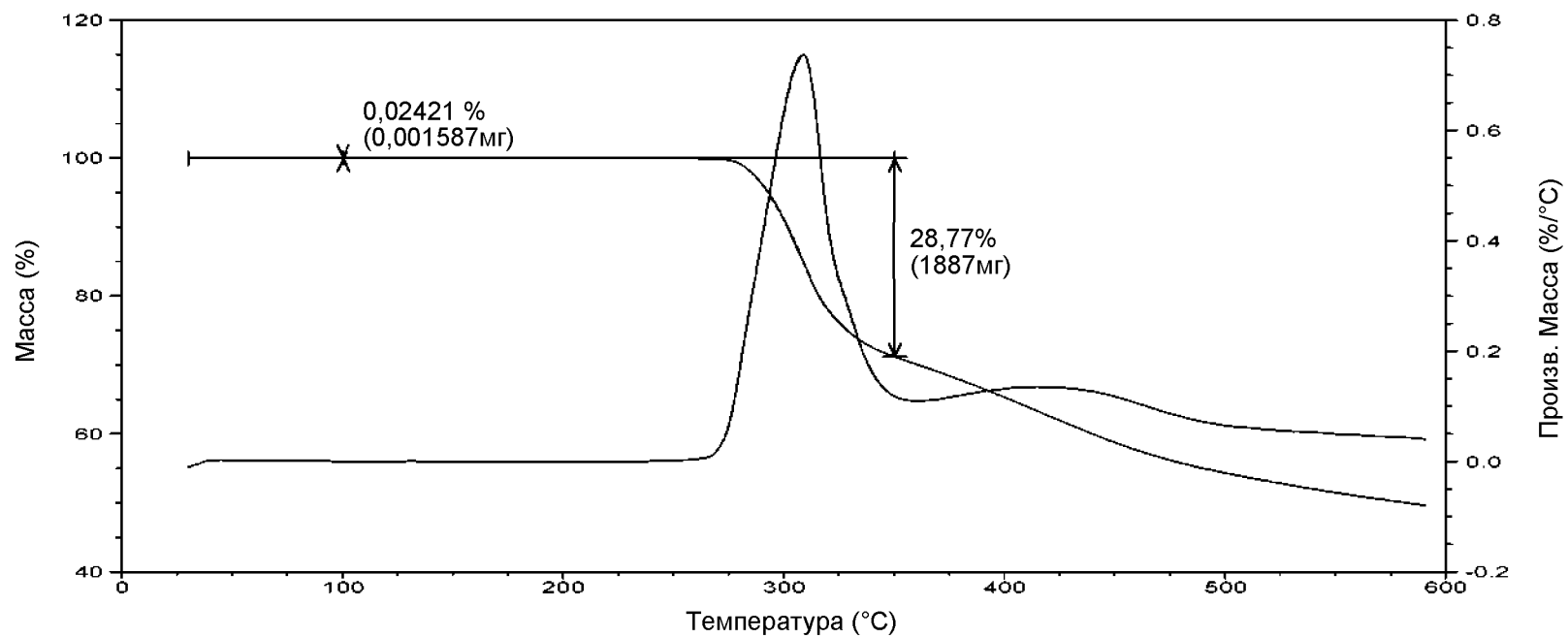
ФИГ. 71



Универсальные инструменты V4.5A TA

71/84

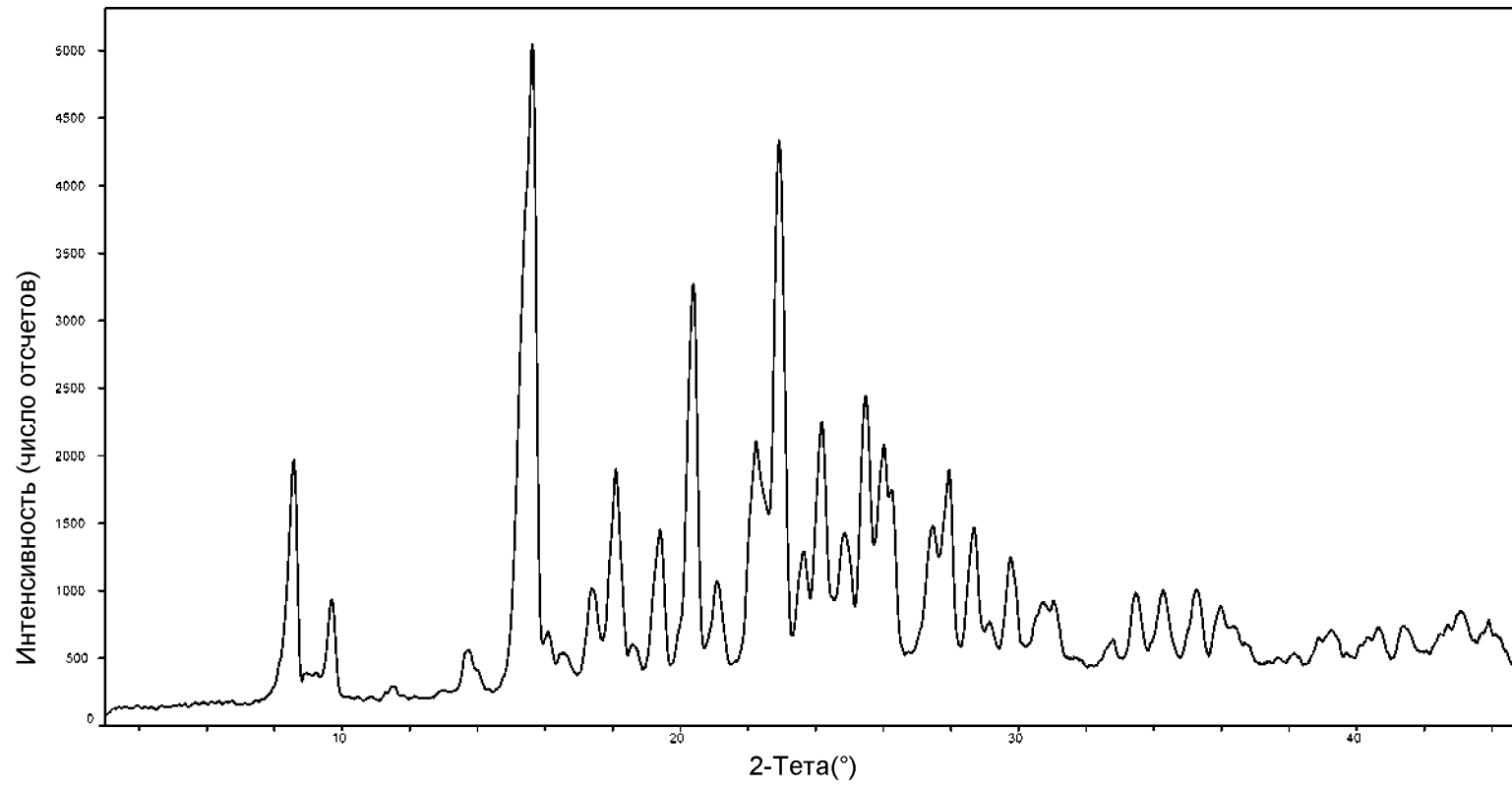
ФИГ. 72



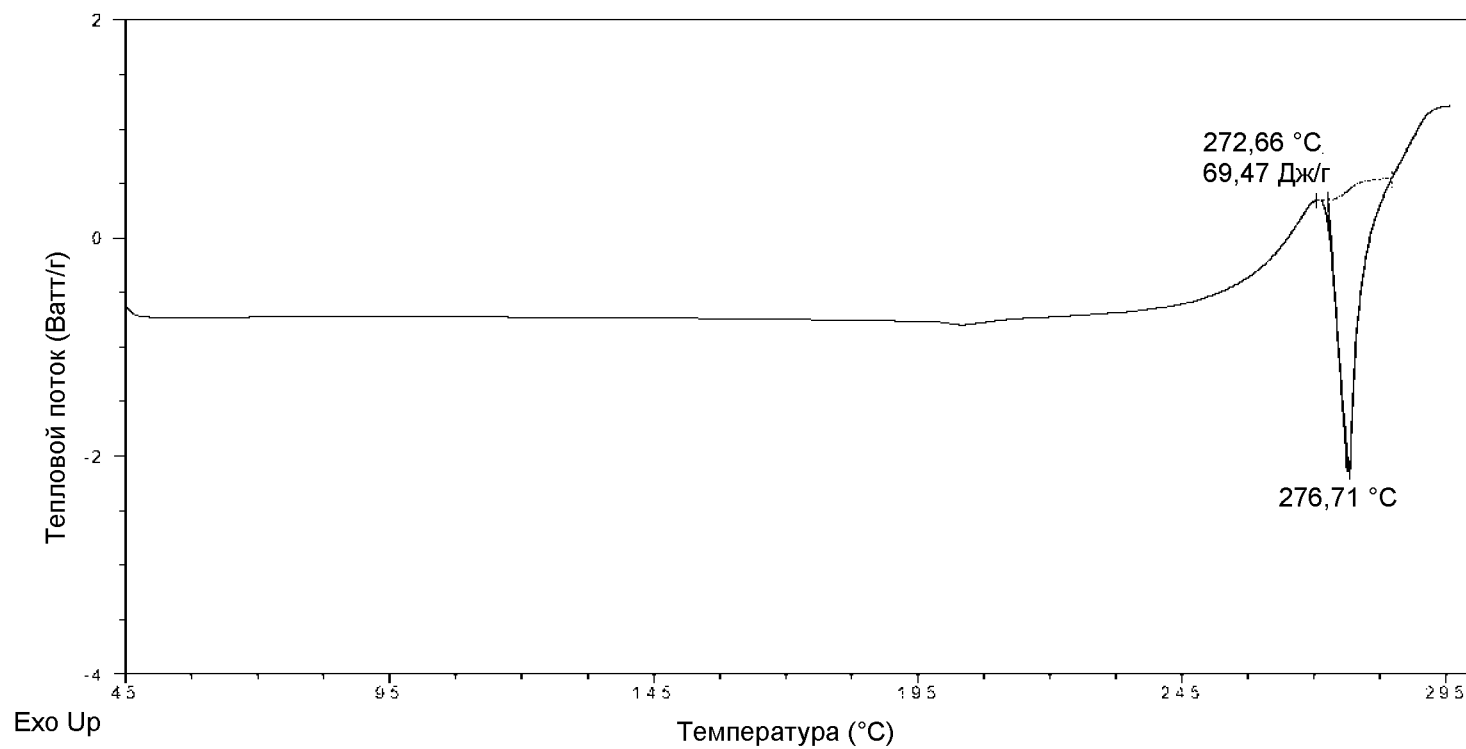
Универсальные инструменты V4.5A TA

72/84

ФИГ. 73



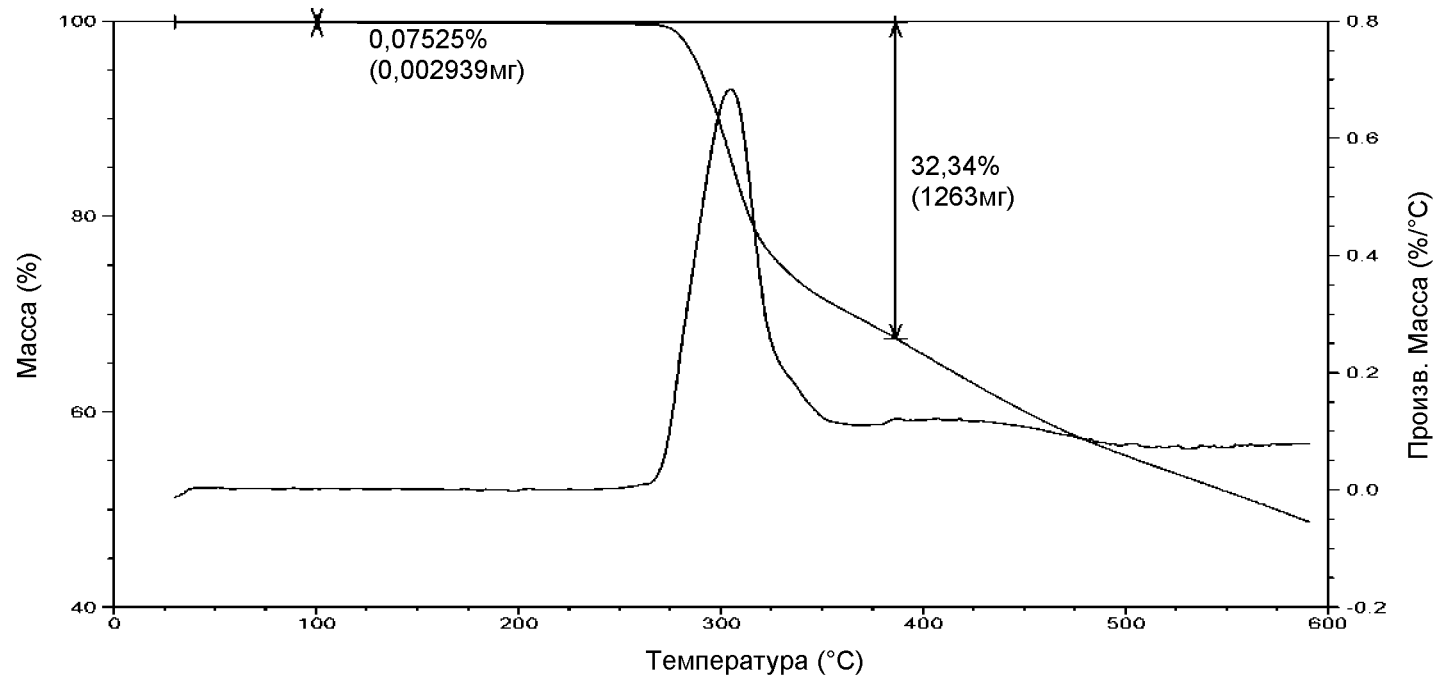
ФИГ. 74



Универсальные инструменты V4.5A TA

74/84

ФИГ. 75

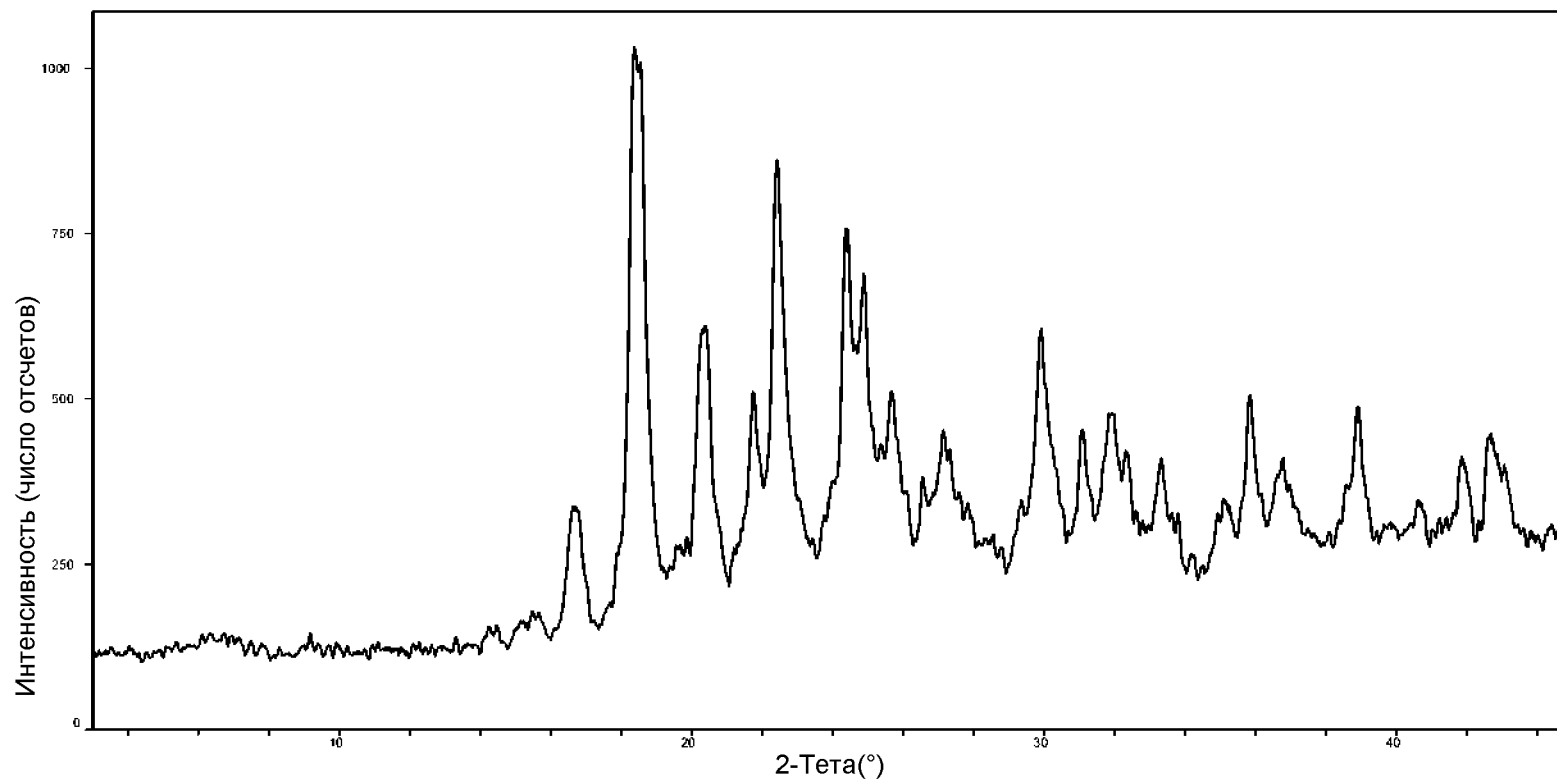


Универсальные инструменты V4.5A TA

75/84

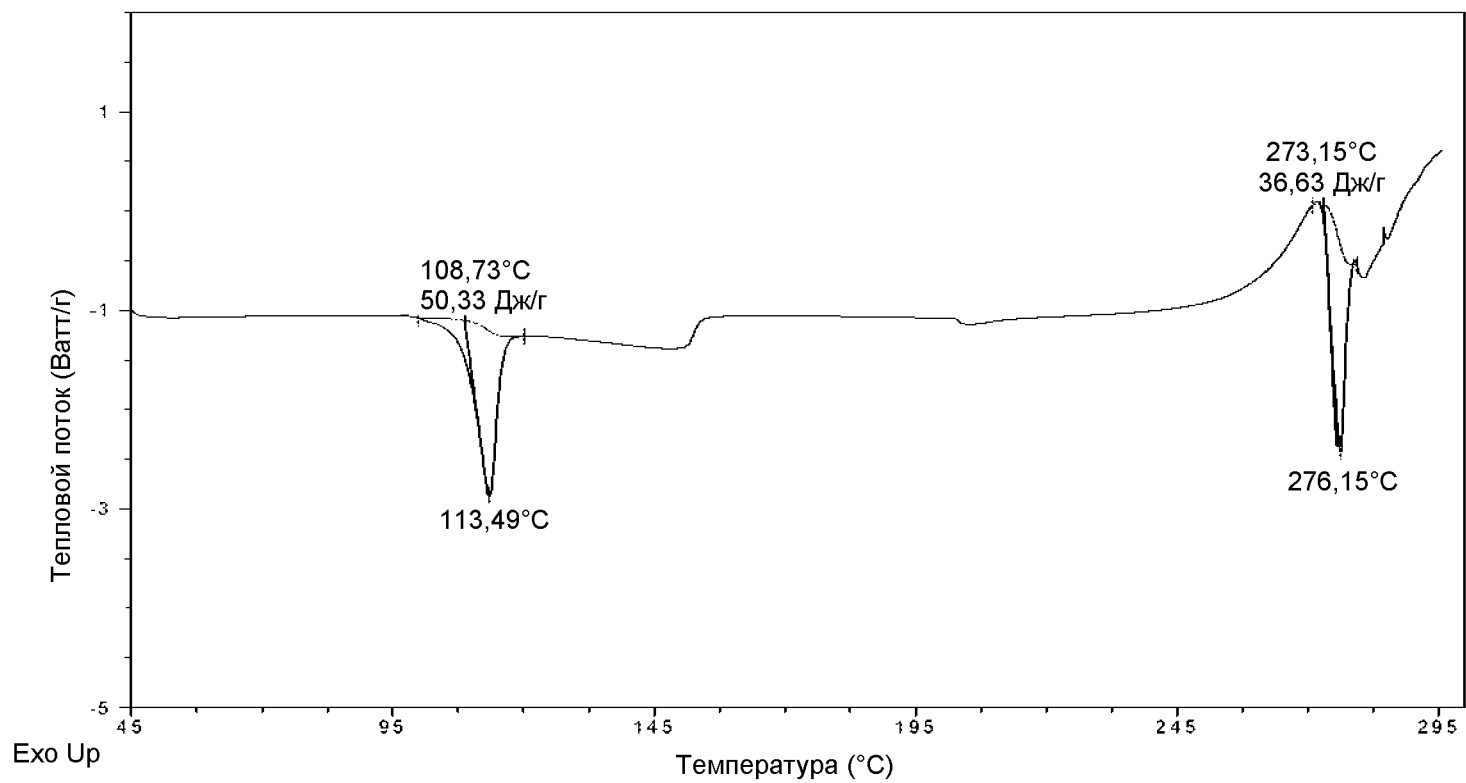


ФИГ. 76



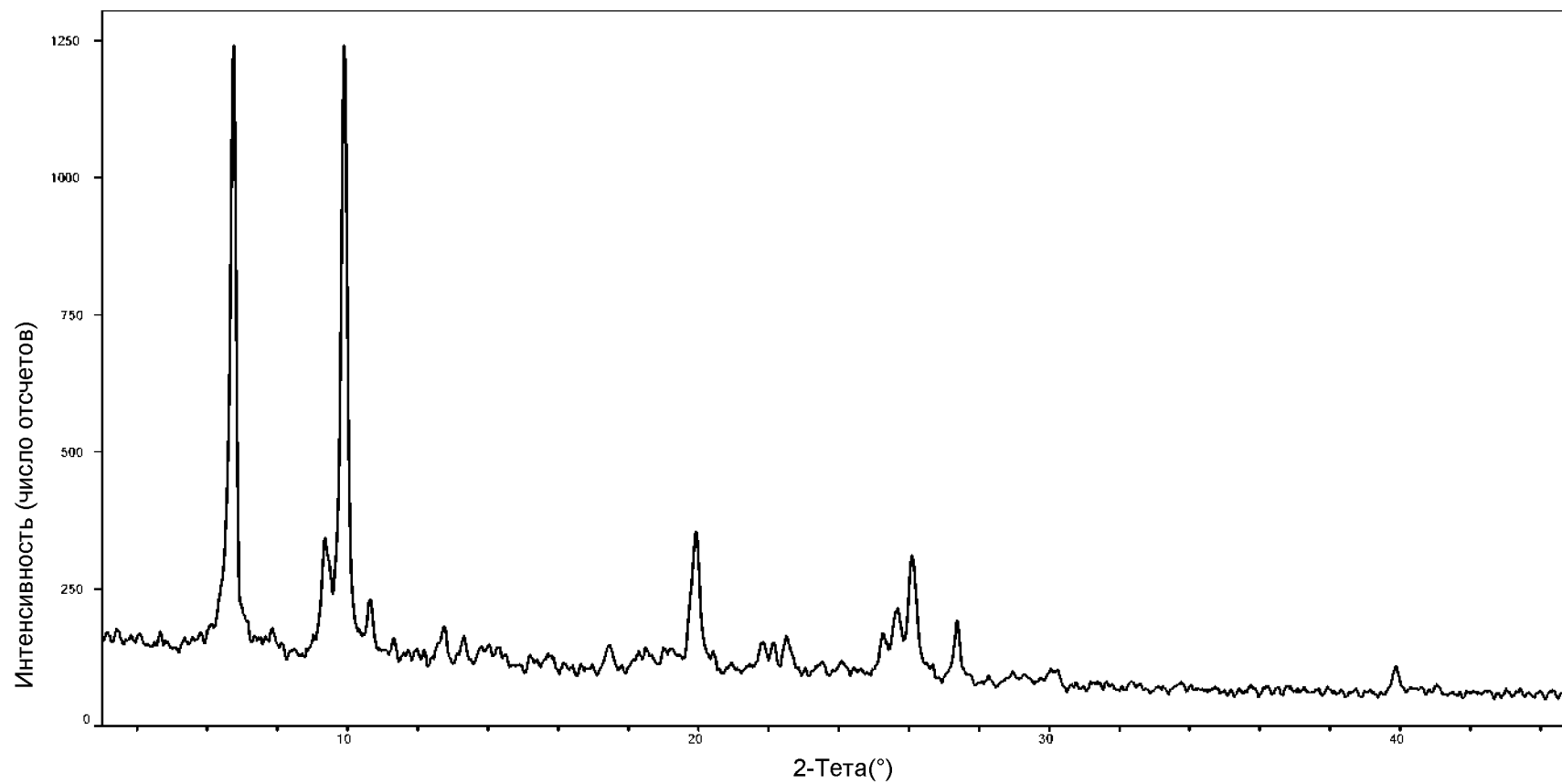
76/84

ФИГ. 77



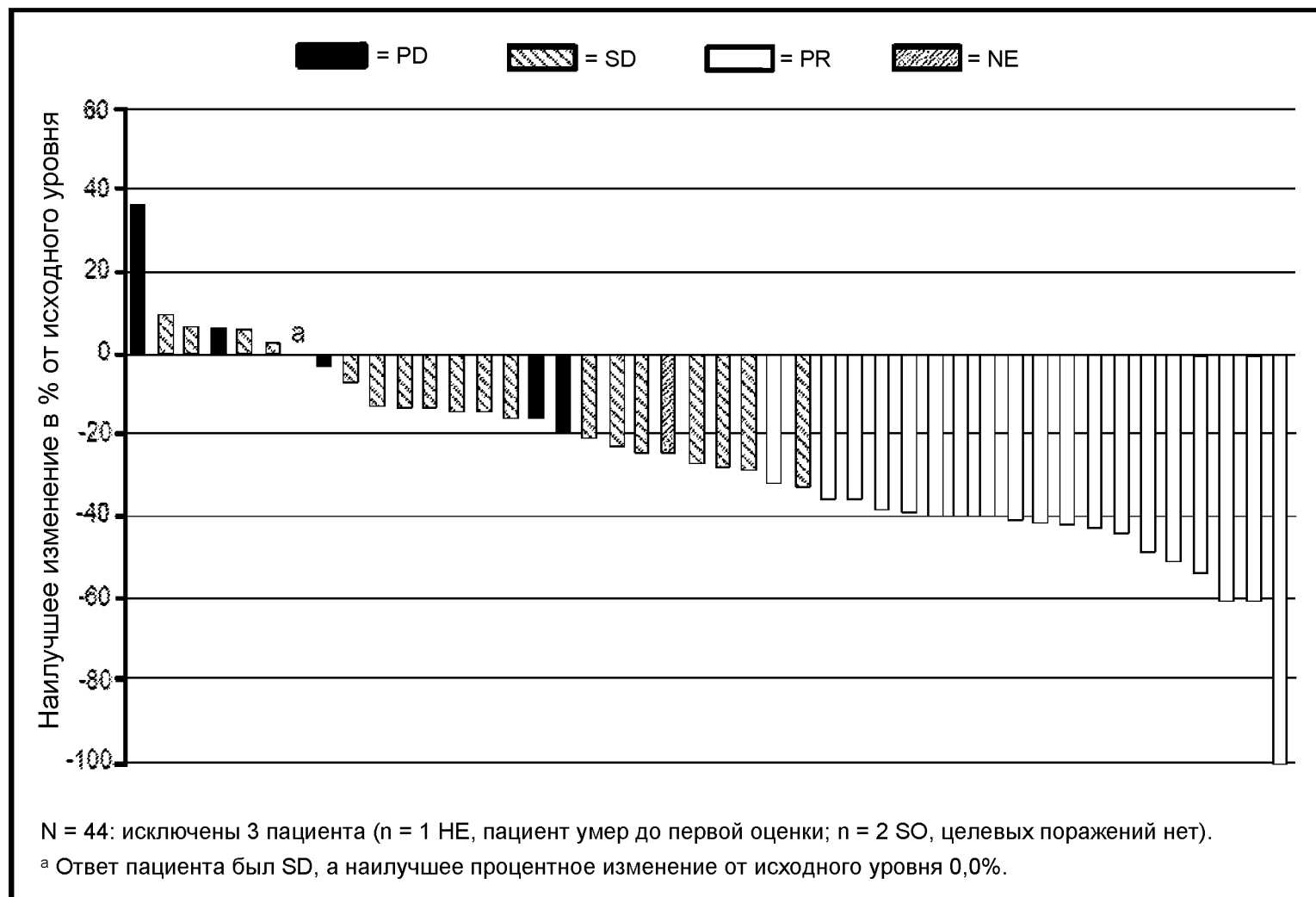
77/84

ФИГ. 78

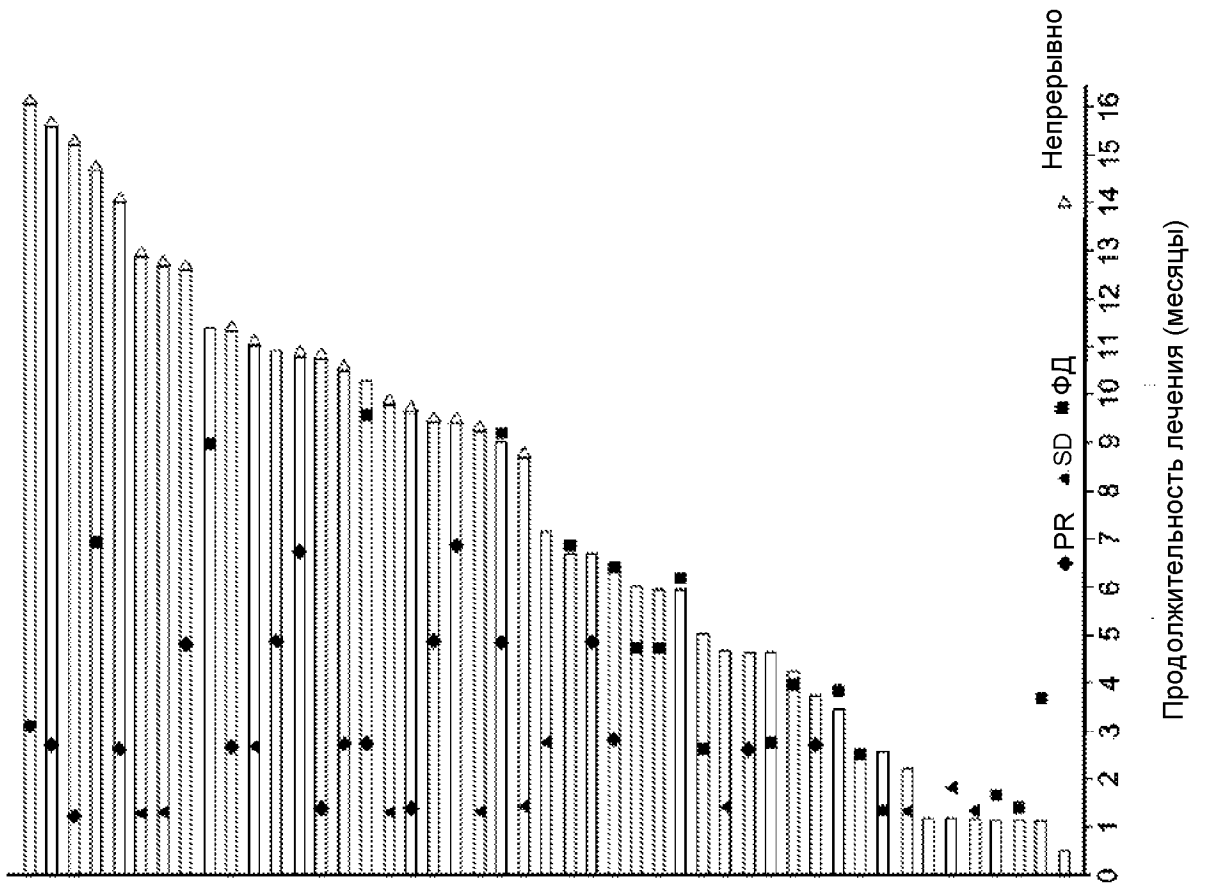


78/84

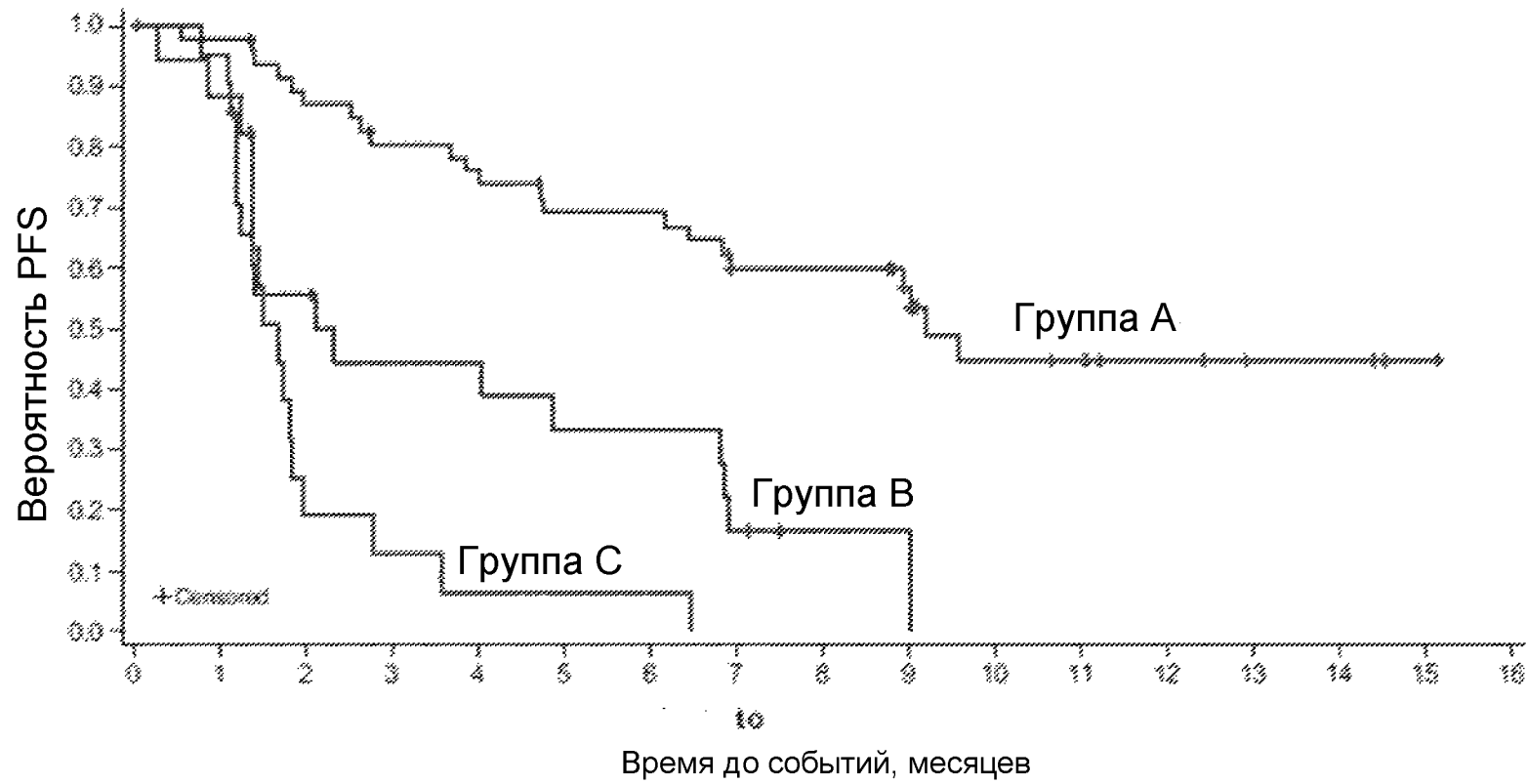
ФИГ. 79



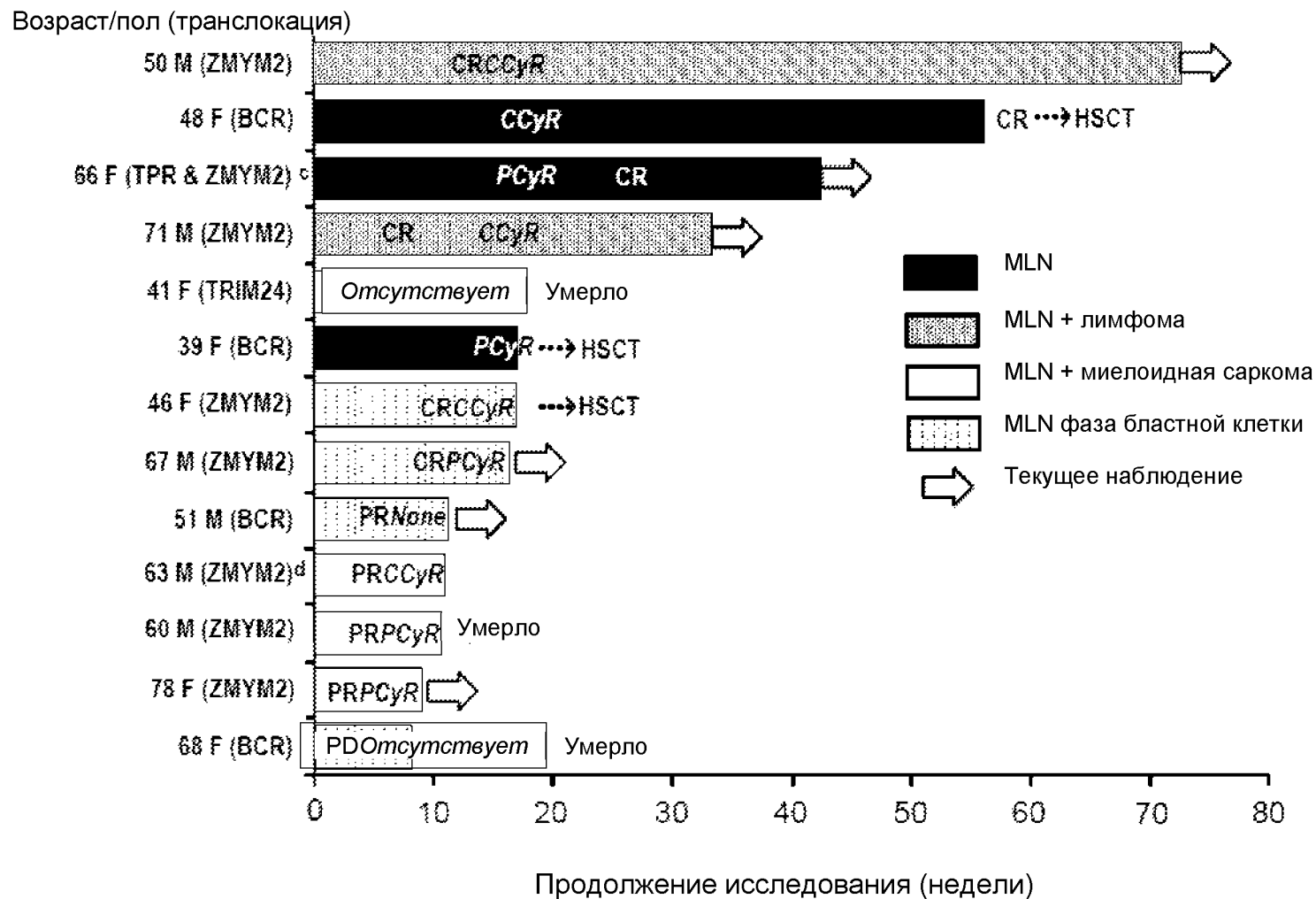
ФИГ. 80



ФИГ. 81



ФИГ. 82



82/84

ФИГ. 83





ФИГ. 84

