

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291440** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2022.11.28

(22) Дата подачи заявки
2020.11.10

(51) Int. Cl. *C07D 519/00* (2006.01)
C07C 62/16 (2006.01)
C07C 211/50 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) **СОЛИ И КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА PD-1/PD-L1**

(31) 62/933,869; 63/022,131

(32) 2019.11.11; 2020.05.08

(33) US

(86) PCT/US2020/059817

(87) WO 2021/096849 2021.05.20

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Цзя Чжунцзян, Чэнь Шили, Ли
И, Мартин Тимоти, Шэнь Бо, Су
Найцзин, Чжоу Цзячэн, Ли Цюнь (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к твердым формам и солевым формам ингибитора PD-1/PD-L1 4,4'-((((2,2'-дихлор[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты), включая способы ее получения, при этом твердые формы и солевые формы являются применимыми в лечении различных заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак.

A1

202291440

202291440

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574234EA/061

СОЛИ И КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА PD-1/PD-L1

Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 62/933689, поданной 11 ноября 2019 г., и предварительной заявки США № 63/022131, поданной 8 мая 2020 г., каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящая заявка относится к твердым формам и солевым формам ингибитора PD-1/PD-L1 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты), включая способы ее получения, при этом соединение является применимым в лечении различных заболеваний, включая инфекционные заболевания и рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Иммунная система играет важную роль в контроле и устранении заболеваний, таких как рак. Однако раковые клетки часто развивают стратегии избегания или подавления иммунной системы, чтобы способствовать своему росту. Одним из таких механизмов является изменение экспрессии костимулирующих и коингибирующих молекул, экспрессируемых в иммунных клетках (Postow et al, *J. Clinical Oncology* 2015, 1-9). Было доказано, что блокировка передачи сигналов ингибирующей иммунной контрольной точки, такой как PD-1, является перспективным и эффективным способом лечения.

Белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1), также известный как CD279, представляет собой рецептор клеточной поверхности, экспрессируемый в активированных Т-клетках, естественных Т-клетках-киллерах, В-клетках и макрофагах (Greenwald et al., *Annu. Rev. Immunol.* 2005, 23:515-548; Okazaki and Honjo, *Trends Immunol* 2006, (4):195-201). Он функционирует в качестве неотъемлемой системы отрицательной обратной связи для предупреждения активации Т-клеток, что, в свою очередь, снижает аутоиммунитет и способствует ауто толерантности. Кроме того, известно, что PD-1 играет решающую роль в подавлении антиген-специфического ответа Т-клеток при таких заболеваниях, как рак и вирусная инфекция (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007 8, 239-245; Postow et al, *J. Clinical Oncol* 2015, 1-9).

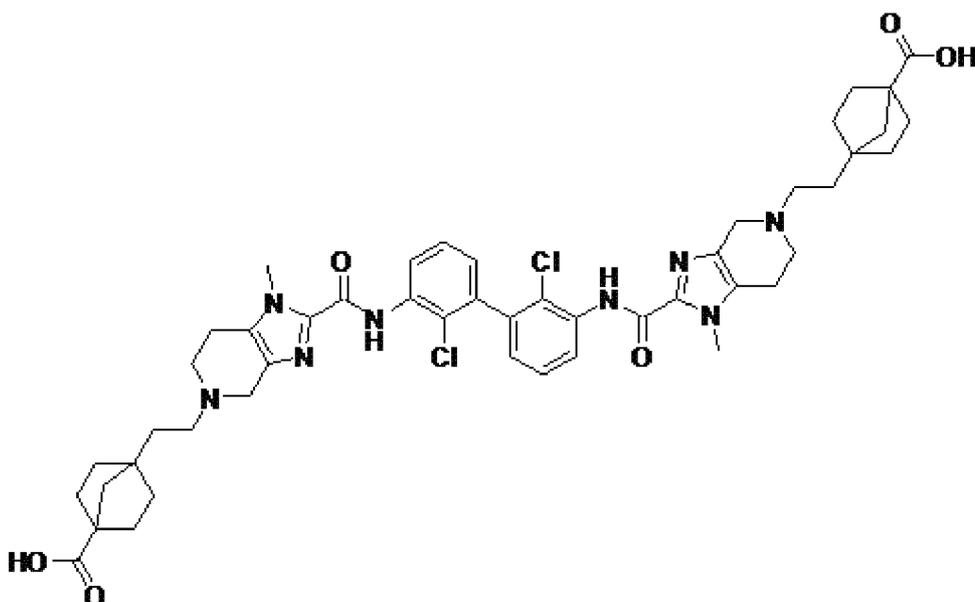
Структура PD-1 состоит из внеклеточного переменного домена иммуноглобулина, за которым следуют трансмембранная область и внутриклеточный домен (Parry et al, *Mol Cell Biol* 2005, 9543-9553). Внутриклеточный домен содержит два сайта фосфорилирования, расположенных в иммунорецепторном тирозиновом ингибирующем мотиве и иммунорецепторном тирозиновом ингибирующем мотиве переключения, что предполагает, что PD-1 негативно регулирует сигналы, опосредованные Т-клеточным рецептором. PD-1 имеет два лиганда, PD-L1 и PD-L2 (Parry

et al, *Mol Cell Biol* 2005, 9543-9553; Latchman et al, *Nat Immunol* 2001, 2, 261-268), и они различаются профилями экспрессии. Белок PD-L1 будет иметь повышенную регуляцию в макрофагах и дендритных клетках в ответ на обработку липополисахаридом и GM-CSF, а также на Т-клетках и В-клетках при передаче сигналов рецепторами Т-клеток и В-клеток. PD-L1 также экспрессируется на высоком уровне почти во всех опухолевых клетках, и экспрессия дополнительно увеличивается после обработки IFN- γ (Iwai et al, *PNAS* 2002, 99(19):12293-7; Blank et al, *Cancer Res* 2004, 64(3):1140-5). Фактически, было показано, что состояние экспрессии PD-L1 в опухоли является прогностическим для нескольких типов опухолей (Wang et al, *Eur J Surg Oncol* 2015; Huang et al, *Oncol Rep* 2015; Sabatier et al, *Oncotarget* 2015, 6(7):5449-5464). Экспрессия PD-L2, в отличие от этого, более ограничена и экспрессируется в основном дендритными клетками (Nakae et al, *J Immunol* 2006, 177:566-73). Лигирование PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 в Т-клетках обеспечивает сигнал, который ингибирует выработку IL-2 и IFN- γ , а также пролиферацию клеток, индуцированную при активации Т-клеточного рецептора (Carter et al, *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34). Механизм предусматривает рекрутинг фосфатаз SHP-2 или SHP-1 для подавления передачи сигналов с участием Т-клеточного рецептора, такой как фосфорилирование Syk и Lck (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007, 8, 239-245). Активация оси активации сигнального пути PD-1 также снижает фосфорилирование петли активации PKC- θ , что необходимо для активации путей NF- κ B и AP1, а также для выработки цитокинов, таких как IL-2, IFN- γ и TNF (Sharpe et al, *Nat Immunol* 2007, 8, 239-245; Carter et al, *Eur J Immunol* 2002, 32(3):634-43; Freeman et al, *J Exp Med* 2000, 192(7):1027-34).

Несколько наборов данных из доклинических исследований на животных показывают, что PD-1 и его лиганды негативно регулируют иммунные ответы. Было показано, что у мышей с недостаточностью PD-1 развивается волчаночноподобный гломерулонефрит и дилатационная кардиомиопатия (Nishimura et al, *Immunity* 1999, 11:141-151; Nishimura et al, *Science* 2001, 291:319-322). С использованием модели хронической инфекции LCMV было показано, что взаимодействие PD-1/PD-L1 подавляет активацию, распространение и приобретение эффекторных функций вирус-специфических CD8Т-клеток (Barber et al, *Nature* 2006, 439, 682-7). В комбинации эти данные поддерживают разработку терапевтического подхода к блокировке PD-1-опосредованного ингибирующего сигнального каскада с целью усиления или «спасения» Т-клеточного ответа. Соответственно, существует необходимость в новых соединениях и солях, которые блокируют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к твердым формам и формам солей 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил)) бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (соединение 1, ингибитор взаимодействия PD-1/PD-L1).



Соединение 1

Настоящее изобретение дополнительно относится к кристаллическому свободному основанию, динатриевой соли, соли монохлористоводородной кислоты и соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

Настоящее изобретение дополнительно относится к кристаллическим формам солей соединения 1.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим твердые формы или солевые формы, описанные в данном документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Настоящее изобретение дополнительно направлено на твердые лекарственные формы, содержащие фармацевтические композиции, описанные в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к способу подавления взаимодействия PD-1/PD-L1, включающему введение пациенту твердых форм или солевых форм, описанных в данном документе.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на лечение заболевания или нарушения, ассоциированных с ингибированием взаимодействия PD-1/PD-L1, предусматривающее введение пациенту твердых форм и солевых форм, описанных в данном документе. Настоящее изобретение дополнительно направлено на усиление, стимуляцию и/или повышение иммунного ответа у пациента, предусматривающие введение пациенту твердых форм и солевых форм, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение твердых форм и солевых форм, описанных в данном документе, для изготовления лекарственного средства для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении также предусмотрено применение твердых форм и солевых форм, описанных в данном документе, для применения в любом из способов, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены способы получения соединения 1 или его фармацевтически приемлемой соли, предусматривающие стадии, подробно описанные ниже.

Настоящее изобретение дополнительно направлено на способы получения твердых форм и солевых форм, описанных в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1 изображена рентгенограмма XRPD кристаллического свободного основания соединения 1.

На Фиг. 2 изображена термограмма DSC кристаллического свободного основания соединения 1.

На Фиг. 3 изображена термограмма TGA кристаллического свободного основания соединения 1.

На Фиг. 4 изображена рентгенограмма XRPD динатриевой соли соединения 1.

На Фиг. 5 изображена термограмма DSC динатриевой соли соединения 1.

На Фиг. 6 изображена термограмма TGA динатриевой соли соединения 1.

На Фиг. 7 изображена рентгенограмма XRPD формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 8 изображена термограмма DSC формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 9 изображена термограмма TGA формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 10 изображен ^1H NMR формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в DMSO-d₆.

На Фиг. 11 изображена рентгенограмма XRPD формы II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 12 изображена термограмма DSC формы II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 13 изображена термограмма TGA формы II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 14 изображена рентгенограмма XRPD формы III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 15 изображена термограмма DSC формы III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 16 изображена термограмма TGA формы III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 17 изображена рентгенограмма XRPD формы IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 18 изображена термограмма DSC формы IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 19 изображена термограмма TGA формы IV соли дихлористоводородной

кислоты соединения 1.

На Фиг. 20 изображен ^1H NMR формы IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в DMSO-d₆.

На Фиг. 21 изображена рентгенограмма XRPD формы V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 22 изображена термограмма DSC формы V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 23 изображена термограмма TGA формы V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 24 изображен ^1H NMR формы V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в DMSO-d₆.

На Фиг. 25 изображена рентгенограмма XRPD формы VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 26 изображена термограмма DSC формы VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 27 изображена термограмма TGA формы VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 28 изображен ^1H NMR формы VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 в DMSO-d₆.

На Фиг. 29 изображена рентгенограмма XRPD формы VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 30 изображена термограмма DSC формы VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 31 изображена термограмма TGA формы VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 32 изображен ^1H NMR формы VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в DMSO-d₆.

На Фиг. 33 изображена рентгенограмма XRPD формы VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 34 изображена термограмма DSC формы VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 35 изображена термограмма TGA формы VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 36 изображен ^1H NMR формы VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в DMSO-d₆.

На Фиг. 37 изображена рентгенограмма XRPD формы IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 38 изображена термограмма DSC формы IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

На Фиг. 39 изображена термограмма TGA формы IX соли дихлористоводородной

кислоты соединения 1.

На Фиг. 40 изображено наложение порошковой рентгеновской дифракции смесей солей дихлористоводородной кислоты соединения 1 в 10% смеси вода/ацетон:

- 1) смесь форм I, III-IX (верхний спектр, фиолетовый цвет, перемешивание в течение 20 ч при 25 ± 1 °C);
- 2) смесь форм I, III-IX (второй спектр, красный цвет, перемешивание в течение 2 ч при 25 ± 1 °C);
- 3) смесь форм I, III-IX (третий спектр, синий цвет, перемешивание в течение 6 ч при 25 ± 1 °C); и
- 4) форма I (нижний спектр, черный цвет).

На Фиг. 41 изображено наложение порошковой рентгеновской дифракции смесей солей дихлористоводородной кислоты соединения 1 в 10% смеси вода/ацетон, приготовленных при 60 °C:

- 1) смесь форм I, III-IX (верхний спектр, синий цвет, перемешивание в течение 2 ч при 60 ± 1 °C);
- 2) смесь форм I, III-IX (средний спектр, красный цвет, перемешивание в течение 20 ч при 60 ± 1 °C); и
- 3) форма I (нижний спектр, черный цвет).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится *в числе прочего*, к твердой форме и солевой форме 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил)) бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (соединение 1).

В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическое свободное основание 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил)) бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (соединение 1, кристаллическое свободное основание).

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрены соли соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой соль дихлористоводородной кислоты 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (соль дихлористоводородной кислоты соединения 1).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой соль монохлористоводородной кислоты 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (соль монохлористоводородной кислоты соединения 1).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой динатриевую соль 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (динатриевую соль соединения 1).

Разные формы одного и того же вещества имеют разные объемные свойства, касающиеся, например, гигроскопичности, растворимости, стабильности и т. п. Формы с высокими температурами плавления часто обладают хорошей термодинамической стабильностью, что является преимуществом для продления срока хранения лекарственных составов, содержащих твердую форму. Формы с более низкими температурами плавления часто менее термодинамически стабильны, но имеют преимущество в том, что они обладают повышенной растворимостью в воде, что приводит к повышению биодоступности лекарственного средства. Слабогигроскопичные формы желательны из-за их устойчивости к нагреванию и влажности, а также из-за устойчивости к разложению при длительном хранении.

В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения 1 является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления соль соединения 1, предусмотренная в данном документе, является кристаллической. В контексте данного документа термин «кристаллический» или «кристаллическая форма» предназначен для обозначения определенной конфигурации решетки кристаллического вещества. Различные кристаллические формы одного и того же вещества обычно имеют разные кристаллические решетки (*например*, элементарные ячейки), связанные с их разными физическими свойствами, характерными для каждой из кристаллических форм. В некоторых случаях разные конфигурации решетки имеют разное содержание воды или растворителя.

Различные твердые формы и их солевые формы могут быть идентифицированы с помощью способов определения характеристик твердого тела, таких как рентгеновская порошковая дифрактометрия (XRPD). Другие способы описания характеристик, такие как дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC), термогравиметрический анализ (TGA), динамическая сорбция паров (DVS), NMR твердого тела и т.п., дополнительно способствуют идентификации формы, а также способствуют определению стабильности и содержания смеси растворитель/вода.

Картина XRPD отражений (пиков) обычно считается характерным признаком определенной кристаллической формы. Хорошо известно, что относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости, *среди прочего*, от методики подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, используемых различных фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или исчезать существующие пики, в зависимости от типа прибора или настроек. В контексте настоящего документа термин «пик» относится к отражению, имеющему относительную высоту/интенсивность, по меньшей мере составляющую приблизительно 4% от

максимальной высоты/интенсивности пика. Более того, вариации прибора и другие факторы могут повлиять на значения 2-тета. Таким образом, распределения пиков, такие как указанные в данном документе, могут варьироваться на плюс или минус примерно $0,2^\circ$ (2-тета), а термин «по сути» и «приблизительно», используемый в данном документе в контексте XRPD, предназначен для охвата вышеупомянутых вариантов.

Таким же образом, показания температуры в связи с DSC, TGA или другими тепловыми исследованиями могут варьироваться на приблизительно $\pm 3^\circ\text{C}$ в зависимости от прибора, конкретных настроек, подготовки образца и т.д. Соответственно, кристаллическая форма, предусмотренная в данном документе, имеет термограмму DSC «по сути», как изображено на любой из фигур, или термин «приблизительно» следует понимать как учитывающий такое изменение.

В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает $\pm 10\%$. В некоторых вариантах осуществления термин «приблизительно» означает $\pm 5\%$.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы являются по сути выделенными. Под термином «по сути выделенные» подразумевается, что твердая форма, ее солевая форма или кристаллическая форма по меньшей мере частично или по сути отделена от окружающей среды, в которой она была образована или обнаружена. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную твердыми формами и солевыми формами. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 90%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 97% или по меньшей мере приблизительно 99% по весу твердых форм и солевых форм. Способы выделения твердых форм и их солевых форм являются стандартными в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы, описанные в данном документе, могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (*например*, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех солей, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках здравого медицинского заключения, являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Реакции солеобразования, описанные в данном документе, могут быть проведены при соответствующих температурах, которые может легко определить специалист в данной области техники. Температура реакции будет зависеть, например, от температур плавления и кипения реагентов и растворителя, если он присутствует; термодинамики реакции (*например*, может потребоваться проведение энергичных экзотермических

реакций при сниженных температурах); и кинетики реакции (*например*, может потребоваться высокий энергетический барьер активации при повышенных температурах).

В контексте данного документа выражения «температура окружающей среды» и «комнатная температура» или «RT» понимаются в данной области техники и обычно относятся к температуре, *например*, к температуре реакции, т.е. приблизительно к температуре помещения, в котором проводят реакцию солеобразования, например, температуре от приблизительно 20 °С до приблизительно 30 °С.

Реакции солеобразования, описанные в данном документе, можно проводить на воздухе или под атмосферой инертных газов. Как правило, реакции, в которых содержатся реагенты или продукты, которые в значительной степени реагируют с воздухом, могут быть проведены с использованием чувствительных к воздуху способов синтеза, которые хорошо известны специалистам в данной области техники.

Соли натрия

В некоторых вариантах осуществления соль соединения 1 представляет собой динатриевую соль 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (динатриевую соль соединения 1).

Динатриевая соль соединения 1 может быть получена с помощью любого подходящего способа получения динатриевых солей присоединения. Например, соединение 1 может реагировать с гидроксидом натрия (*например*, приблизительно 2,0 молярных экв. или больше) в растворителе, и полученная соль может быть выделена фильтрованием соли из раствора. В некоторых вариантах осуществления соединение 1 реагирует с приблизительно 2-3 молярными эквивалентами гидроксида натрия. В определенных вариантах осуществления соединение 1 реагирует с приблизительно 2-2,5 молярными эквивалентами гидроксида натрия. В определенных вариантах осуществления соединение 1 реагирует с приблизительно 2,2 молярными эквивалентами гидроксида натрия.

Растворитель может включать любой растворитель или смесь растворителей, способных по меньшей мере частично растворять соединение 1. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит спирт. Подходящие спирты включают метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, изопропанол (изопропиловый спирт, 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. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетон, тетрагидрофуран, дихлорметан, метанол, этанол, 1-пропанол или изопропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетон. В

некоторых вариантах осуществления растворитель содержит воду.

В некоторых вариантах растворитель содержит смесь ацетона и воды.

В некоторых вариантах осуществления температура растворителя является приблизительно комнатной. В некоторых вариантах осуществления растворитель нагревают до температуры приблизительно 50 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 50 °С до приблизительно 80 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 40 °С до приблизительно 60 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 45 °С до приблизительно 55 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет приблизительно 45 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 55 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 65 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 75 °С или приблизительно 80 °С.

В некоторых вариантах осуществления растворитель нагревают до температуры, которая может вызвать осаждение и/или кристаллизацию с приемлемой для практики скоростью. В некоторых вариантах осуществления осаждение и/или кристаллизация завершаются в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 12 часов, но возможны более длительные и более короткие периоды в зависимости от выбора растворителя для осаждения/кристаллизации и температуры. В некоторых вариантах осуществления осаждение и/или кристаллизация завершаются в течение приблизительно 1 часа.

Осаждение и/или кристаллизацию динатриевой соли в некоторых вариантах осуществления осуществляют посредством фильтрации соли из раствора.

В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 является аморфной. В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 представляет собой смесь, содержащую кристаллическую и аморфную формы.

В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 4.

В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусов. В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусов. В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусов. В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской

дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусов. В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусах.

В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся первым эндотермическим пиком с начальной температурой 47 ± 3 °C и максимумом при 108 ± 3 °C и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой 258 ± 3 °C и максимумом при 280 ± 3 °C. В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 характеризуется термограммой DSC, по сути такой, как изображена на Фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления динатриевая соль соединения 1 характеризуется термограммой TGA, по сути такой, как изображена на Фиг. 6.

Соли соляной кислоты

В некоторых вариантах осуществления соль соединения 1 представляет собой соль дихлористоводородной кислоты 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (соль дихлористоводородной кислоты соединения 1).

В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой соль монохлористоводородной кислоты 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (соль монохлористоводородной кислоты соединения 1).

Соль монохлористоводородной кислоты соединения 1 может быть получена с помощью любого подходящего способа получения солей присоединения монохлористоводородной кислоты. Например, соединение 1 можно подвергать вступлению в реакцию с хлористоводородной кислотой (*например*, приблизительно 1,0 молярного экв. или больше) в растворителе, и полученную соль можно выделить путем фильтрации соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 подвергают вступлению в реакцию с от приблизительно 1 до приблизительно 2 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 подвергают вступлению в реакцию с от приблизительно 1 до приблизительно 1,5 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 подвергают вступлению в реакцию с приблизительно 1,05 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты.

Растворитель может включать любой растворитель или смесь растворителей, способных по меньшей мере частично растворять соединение 1. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит спирт. Подходящие спирты включают метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол,

изопропанол (изопропиловый спирт, 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. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетон, тетрагидрофуран, дихлорметан, метанол, этанол, 1-пропанол или изопропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит метанол.

В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь изопропанола, воды, метанола и дихлорметана. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой смесь изопропанола, воды и метанола.

В некоторых вариантах осуществления растворитель комбинируют с соединением I и хлористоводородной кислотой при приблизительно комнатной температуре. В некоторых вариантах осуществления растворитель нагревают до температуры приблизительно 50 °C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 50 °C до приблизительно 80 °C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 40 °C до приблизительно 60 °C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 45 °C до приблизительно 55 °C. В некоторых вариантах осуществления температура составляет приблизительно 45 °C, приблизительно 50 °C, приблизительно 55 °C, приблизительно 60 °C, приблизительно 65 °C, приблизительно 70 °C, приблизительно 75 °C или приблизительно 80 °C.

В некоторых вариантах осуществления растворитель нагревают до температуры, которая может вызвать осаждение и/или кристаллизацию с приемлемой для практики скоростью. В некоторых вариантах осуществления осаждение и/или кристаллизация завершаются в пределах от приблизительно 1 до приблизительно 12 часов, но возможны более длительные и более короткие периоды в зависимости от выбора растворителя для осаждения/кристаллизации и температуры. В некоторых вариантах осуществления осаждение и/или кристаллизация завершаются в течение приблизительно 1 часа.

Осаждение и/или кристаллизацию соли монохлористоводородной кислоты в некоторых вариантах осуществления осуществляют посредством фильтрации соли из раствора.

В некоторых вариантах осуществления соль монохлористоводородной кислоты соединения I является аморфной. В некоторых вариантах осуществления соль монохлористоводородной кислоты соединения I является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления соль монохлористоводородной кислоты соединения I представляет собой смесь, содержащую кристаллическую и аморфную формы.

В некоторых вариантах осуществления соль монохлористоводородной кислоты соединения I характеризуется формой VI.

В некоторых вариантах осуществления форму VI соли монохлористоводородной

кислоты соединения 1 получают путем добавления формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 к насыщенному раствору формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в воде при 50 ± 1 °C, перемешивания в течение 2 дней при 50 ± 1 °C и фильтрования полученного в результате твердого вещества.

В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 25.

В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 44 ± 3 °C и максимумом при 77 ± 3 °C и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 244 ± 3 °C и максимумом при 251 ± 3 °C. В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC как по существу изображено на Фиг. 26. В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA как по существу изображено на Фиг. 27. В некоторых вариантах осуществления форма VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется спектром ^1H NMR как по существу изображено на Фиг. 28.

Соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть получена с помощью любого подходящего способа получения солей присоединения дихлористоводородной кислоты. Например, соединение 1 можно подвергать вступлению

в реакцию с хлористоводородной кислотой (*например*, приблизительно 2,0 молярного экв. или больше) в растворителе, и полученную соль можно выделить путем фильтрации соли из раствора. В определенных вариантах осуществления соединение 1 подвергают вступлению в реакцию с от приблизительно 2 до приблизительно 3 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединение 1 подвергают вступлению в реакцию с от приблизительно 2 до приблизительно 2,5 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты. В определенных вариантах осуществления соединения 1 подвергают вступлению в реакцию с приблизительно 2,2 молярными эквивалентами хлористоводородной кислоты.

Растворитель может включать любой растворитель или смесь растворителей, способных по меньшей мере частично растворять соединение 1. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит спирт. Подходящие спирты включают метанол, этанол, 2-нитроэтанол, 2-фторэтанол, 2,2,2-трифторэтанол, этиленгликоль, 1-пропанол, изопропанол (изопропиловый спирт, 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. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит диоксан, диметилсульфоксид, ацетон, тетрагидрофуран, дихлорметан, метанол, этанол, 1-пропанол или изопропанол. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетон. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит воду. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетон и воду.

В некоторых вариантах растворитель содержит смесь ацетона и воды.

В некоторых вариантах осуществления температура растворителя является приблизительно комнатной. В некоторых вариантах осуществления растворитель нагревают до температуры приблизительно 55 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 50 °С до приблизительно 80 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 40 °С до приблизительно 60 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет от приблизительно 55 °С до приблизительно 60 °С. В некоторых вариантах осуществления температура составляет приблизительно 45 °С, приблизительно 50 °С, приблизительно 55 °С, приблизительно 60 °С, приблизительно 65 °С, приблизительно 70 °С, приблизительно 75 °С или приблизительно 80 °С.

В некоторых вариантах осуществления растворитель нагревают до температуры, которая может вызвать осаждение с приемлемой для практики скоростью. В некоторых вариантах осуществления осаждение завершается в пределах от приблизительно 4 до приблизительно 24 часов, но возможны более длительные и более короткие периоды в зависимости от выбора растворителя для осаждения и температуры. В некоторых вариантах осуществления осаждение завершается в течение приблизительно 5 часов.

Осаждение соли дихлористоводородной кислоты в некоторых вариантах

осуществления осуществляют посредством фильтрации соли из раствора.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 является аморфной. В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 является кристаллической. В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 представляет собой смесь, содержащую кристаллическую и аморфную формы.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется формой I.

В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть получена с помощью способа, включающего осаждение формы I дихлористоводородной кислоты соединения I из растворителя после подвергания вступлению в реакцию соединения 1 с хлористоводородной кислотой (например, приблизительно 2,0 молярными экв. или больше) в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой ацетон, воду или их смесь.

Например, форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть получена с помощью способа, включающего:

- a) приготовление суспензии соединения 1 и по меньшей мере 2 эквивалентов хлористоводородной кислоты в растворителе, содержащем ацетон;
- b) нагревание суспензии a) до температуры выше комнатной с образованием прозрачного раствора;
- c) охлаждение прозрачного раствора из b) до приблизительно комнатной температуры;
- d) добавление растворителя, содержащего ацетон, к смеси из c) с образованием мутного раствора; и
- e) фильтрование мутного раствора из d) с получением указанной формы I в виде твердой формы.

Например, форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть получена с помощью способа, включающего:

- a) приготовление суспензии соединения 1 и по меньшей мере 2 эквивалентов (например, приблизительно 2,2 эквивалентов) хлористоводородной кислоты в растворителе, содержащем ацетон;
- b) нагревание суспензии a) до температуры приблизительно 55°C с образованием прозрачного раствора;
- c) охлаждение прозрачного раствора из b) до приблизительно комнатной температуры с последующим очищающим фильтрованием с получением смеси;
- d) добавление растворителя, содержащего ацетон, к смеси из c) с образованием мутного раствора;
- e) фильтрование мутного раствора из d) с получением указанной формы I в виде твердой формы;
- f) добавление растворителя, содержащего ацетон и воду, к твердой форме из e) с

получением смеси;

g) нагревание смеси из f) до температуры от приблизительно 55 до приблизительно 60 °С;

h) охлаждение смеси из g) до приблизительно комнатной температуры;

i) фильтрование смеси из h) с получением твердой формы, и

j) сушка твердой формы из i) под вакуумом при температуре приблизительно 50 °С.

В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 7.

В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характеристическими пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 31,1°С и максимумом при 91,4 °С, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 231,0°С и максимумом при 236,4 °С. В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 8. В некоторых вариантах осуществления форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA, как по существу изображено на Фиг. 9. В некоторых вариантах осуществления форма I соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется спектром ^1H NMR, как по существу изображено на Фиг. 10.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется формой II.

В некоторых вариантах осуществления форму II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 получают путем растворения аморфной соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем смесь ацетонитрил/вода в соотношении приблизительно 10:3, уменьшения объема смеси путем выпаривания при температуре приблизительно 70 °С, добавления ацетонитрила и нагревания до приблизительно 70 °С, перемешивания полученной в результате суспензии при приблизительно комнатной температуре, выделения полученного в результате твердой формы и сушки твердой формы при приблизительно 50 °С.

В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 11.

В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характеристическими пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 22,2°С и максимумом при 89,7 °С, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 251,7°С и максимумом при 258,3 °С. В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 12. В некоторых вариантах осуществления форма II соли дихлористоводородной

кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA как по существу изображено на Фиг. 13.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется формой III.

В некоторых вариантах осуществления форму III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 получают путем добавления формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 к насыщенному или мутному раствору формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем метанол, перемешивания (например, в течение по меньшей мере 24 часов или в течение приблизительно 3 дней) и выделения полученной в результате твердой формы.

В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 14.

В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся эндотермическим пиком с начальной температурой при 247 ± 3 °C и максимумом при 258 ± 3 °C. В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC как по существу изображено на Фиг. 15. В некоторых вариантах осуществления форма III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA как по существу изображено на Фиг. 16.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты

соединения 1 характеризуется формой IV.

В некоторых вариантах осуществления форму IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 получают путем добавления формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 к насыщенному или мутному раствору формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем *n*-бутанол, перемешивания (например, в течение по меньшей мере 24 часов или в течение приблизительно 3 дней) при приблизительно 25°C и выделения полученной в результате твердой формы.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 17.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся эндотермическим пиком с начальной температурой при 268 ± 3 °C и максимумом при 273 ± 3 °C. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC как по существу изображено на Фиг. 18. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA как по существу изображено на Фиг. 19. В некоторых вариантах осуществления форма IV соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется спектром ^1H NMR как по существу изображено на Фиг. 20.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты

соединения 1 характеризуется формой V.

В некоторых вариантах осуществления форму V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 получают путем добавления формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 к насыщенному или мутному раствору формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем *n*-пропанол, перемешивания в течение по меньшей мере 24 часов (например, приблизительно 3 дней) при приблизительно 25°C и выделения полученной в результате твердой формы.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 21.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся эндотермическим пиком с начальной температурой при 241 ± 3 °C и максимумом при 249 ± 3 °C. В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC как по существу изображено на Фиг. 22. В некоторых вариантах осуществления форма V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA как по существу изображено на Фиг. 23. В некоторых вариантах осуществления форма V соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется спектром ^1H NMR как по существу изображено на Фиг. 24.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется формой VII.

В некоторых вариантах осуществления форму VII соли дихлористоводородной

кислоты соединения 1 получают путем приготовления насыщенного раствора формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем приблизительно 10% смеси вода/ацетонитрила, при приблизительно 50 °С, охлаждения до приблизительно 5 °С, повторного нагревания до приблизительно до 50 °С, охлаждения до приблизительно 5 °С, повторения указанных предыдущих стадий способа и выделения полученной в результате твердой формы.

В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 29.

В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 44 ± 3 °С и максимумом при 85 ± 3 °С и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 260 ± 3 °С и максимум при 274 ± 3 °С. В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC как по существу изображено на Фиг. 30. В некоторых вариантах осуществления форма VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA как по существу изображено на Фиг. 31. В некоторых вариантах осуществления форма VII соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется спектром ^1H NMR как по существу изображено на Фиг. 32.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется формой VIII.

В некоторых вариантах осуществления форму VIII соли дихлористоводородной

кислоты соединения 1 получают путем приготовления насыщенного или почти насыщенного раствора формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем метанол, добавления раствора к растворителю, содержащему толуол, и выделения полученной в результате твердой формы. В некоторых вариантах осуществления форму VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 получают путем приготовления насыщенного или почти насыщенного раствора формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем метанол, добавления раствора к растворителю, содержащему изопропилацетат, и выделения полученной в результате твердой формы. В некоторых вариантах осуществления форму VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 получают путем приготовления насыщенного или почти насыщенного раствора формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем метанол, добавления раствора к растворителю, содержащему этилацетат, и выделения полученной в результате твердой формы.

В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 33.

В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 44 ± 3 °C и максимумом при 78 ± 3 °C и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 246 ± 3 °C и максимумом при 253 ± 3 °C. В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC как по

существу изображено на Фиг. 34. В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA как по существу изображено на Фиг. 35. В некоторых вариантах осуществления форма VIII соли монохлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется спектром ^1H NMR как по существу изображено на Фиг. 36.

В некоторых вариантах осуществления соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется формой IX.

В некоторых вариантах осуществления форму IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 получают путем приготовления насыщенного раствора формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в растворителе, содержащем метанол, при приблизительно 50 °C, охлаждения до приблизительно 25 °C, повторного нагревания смеси до приблизительно до 50 °C, охлаждения до приблизительно 5 °C, повторения предыдущих стадий способа и выделения полученной в результате твердой формы.

В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 может быть охарактеризована порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 37.

В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусов. В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусах.

В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 43 ± 3 °C и максимумом при 64 ± 3 °C, вторым эндотермическим пиком при 116 ± 3 °C и максимумом при 132 ± 3 °C, и третьим эндотермическим пиком при 266 ± 3 °C и максимумом при 276 ± 3 °C. В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты

соединения 1 характеризуется термограммой DSC как по существу изображено на Фиг. 38. В некоторых вариантах осуществления форма IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 характеризуется термограммой TGA как по существу изображено на Фиг. 39.

Способы синтеза

Соединение 1, включая его соли, может быть получено с помощью известных методик органического синтеза и может быть синтезировано в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза. Соединение 1 описано в заявке на патент США № 16/409026, которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Реакции получения соединения 1 могут быть проведены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в области органического синтеза. Подходящие растворители могут практически не вступать в реакцию с исходными материалами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводят реакции, *например*, 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 квалифицированный специалист может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединения 1 может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость введения защитной группы и снятия защитной группы, а также выбор подходящих защитных групп может быть легко определен специалистом в данной области техники. Химия защитных групп описана, например, в, Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007); Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000); Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007); Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74(11), 1297; и Wuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006).

За ходом реакций можно следить с помощью любого подходящего способа, известного в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (*например*, ^1H или ^{13}C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (*например*, УФ-видимая), масс-спектрометрия или хроматографические методы, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография (ТСХ).

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, *изо*-бутиловый спирт, *трет*-бутиловый спирт, 2-этоксиэтанол, диэтиленгликоль, 1-, 2- или 3-

пентанол, неопентиловый спирт, *трет*-пентиловый спирт, монометилвый эфир диэтиленгликоля, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля, циклогексанол, бензиловый спирт, фенол или глицерин.

Подходящие апротонные растворители могут включать в качестве примера и без ограничения тетрагидрофуран, ацетонитрил, 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, тетраметилмочевину, нитрометан, нитробензол или гексаметилфосфорамида.

Соединение 1 может быть синтезировано с помощью способа, изображенного на схеме 1. С защитного Вос соединения 1-1 может быть снята защита в кислых условиях (*например*, хлористоводородной кислотой или трифторуксусной кислотой) с получением амина 1-2. Катализируемая палладием реакция перекрестного сочетания галогензамещенного соединения 1-2 со сложным эфиром бороновой кислоты формулы 1-3 в стандартных условиях (таких как реакция сочетания Сузуки, *например*, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) может приводить к получению соединения формулы 1-4. Реакция амина 1-4 с метил-4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилатом 1-5 в условиях восстановительного аминирования (*например*, триацетоксиборгидридом натрия или цианоборгидридом натрия в качестве восстанавливающего реагента) приводит к получению соединения формулы 1-6. После удаления группы Вос соединения 1-6 в кислых условиях (*например*, хлористоводородной кислотой или трифторуксусной кислотой) вторая группа этан-2,1-диил(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) может быть введена в полученный в результате амин путем восстановительного аминирования соответствующими альдегидами или кетонами с получением соединения формулы 1-7. Затем сложный эфир 1-7 может быть гидролизован в щелочных условиях с получением требуемого соединения 1.

Соединение формулы 1-1 может быть синтезировано с помощью способа, изображенного на схеме 2. Свободный амин в соединении 2-1 может быть защищен с помощью Вос. Полученное соединение может быть депротонировано сильным основанием, таким как без ограничения н-бутиллитий с образованием соответствующего промежуточного гетероариллитиевого соединения, которое может далее вступать в реакцию с алкилхлорформиатом с получением сложных эфиров формулы 2-2. Реакция сложного эфира 2-2 с галогензамещенным анилином 2-3 в присутствии подходящего основания, такого как без ограничения трет-бутоксид калия, может приводить к получению требуемого соединения формулы 1-1.

Схема 1

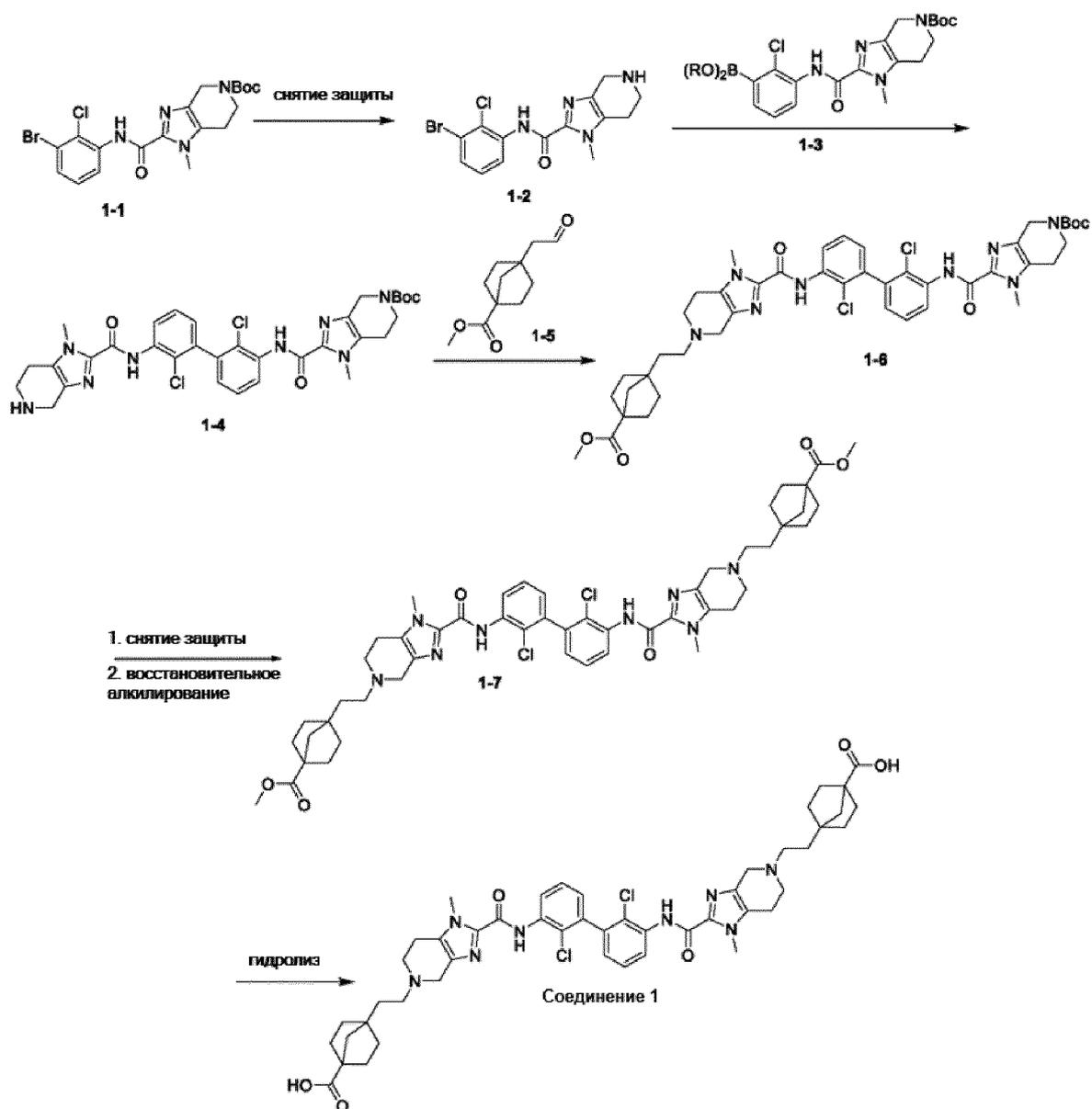
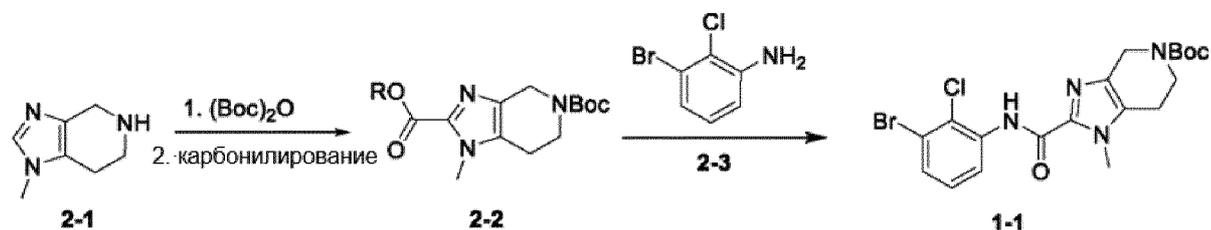


Схема 2



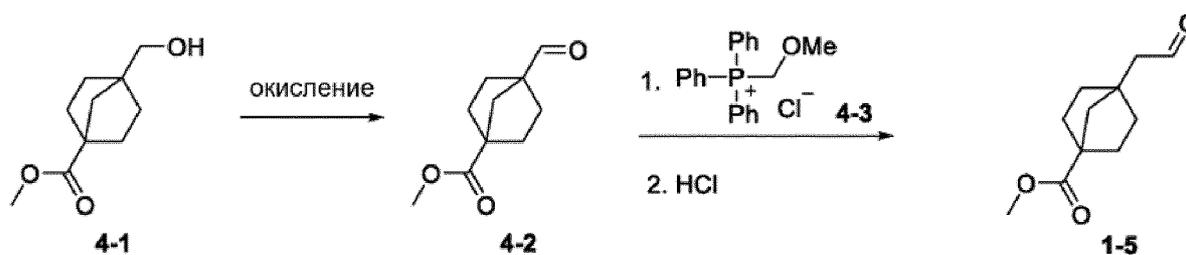
Соединение формулы 1-3 может быть получено в соответствии со схемой 3. Галогензамещенное соединение 1-1 может быть преобразовано в сложный эфир бороновой кислоты 1-3 в стандартных условиях [например, в присутствии бис(пинаколато)дибора и палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) и палладия(II) ацетат].

Схема 3



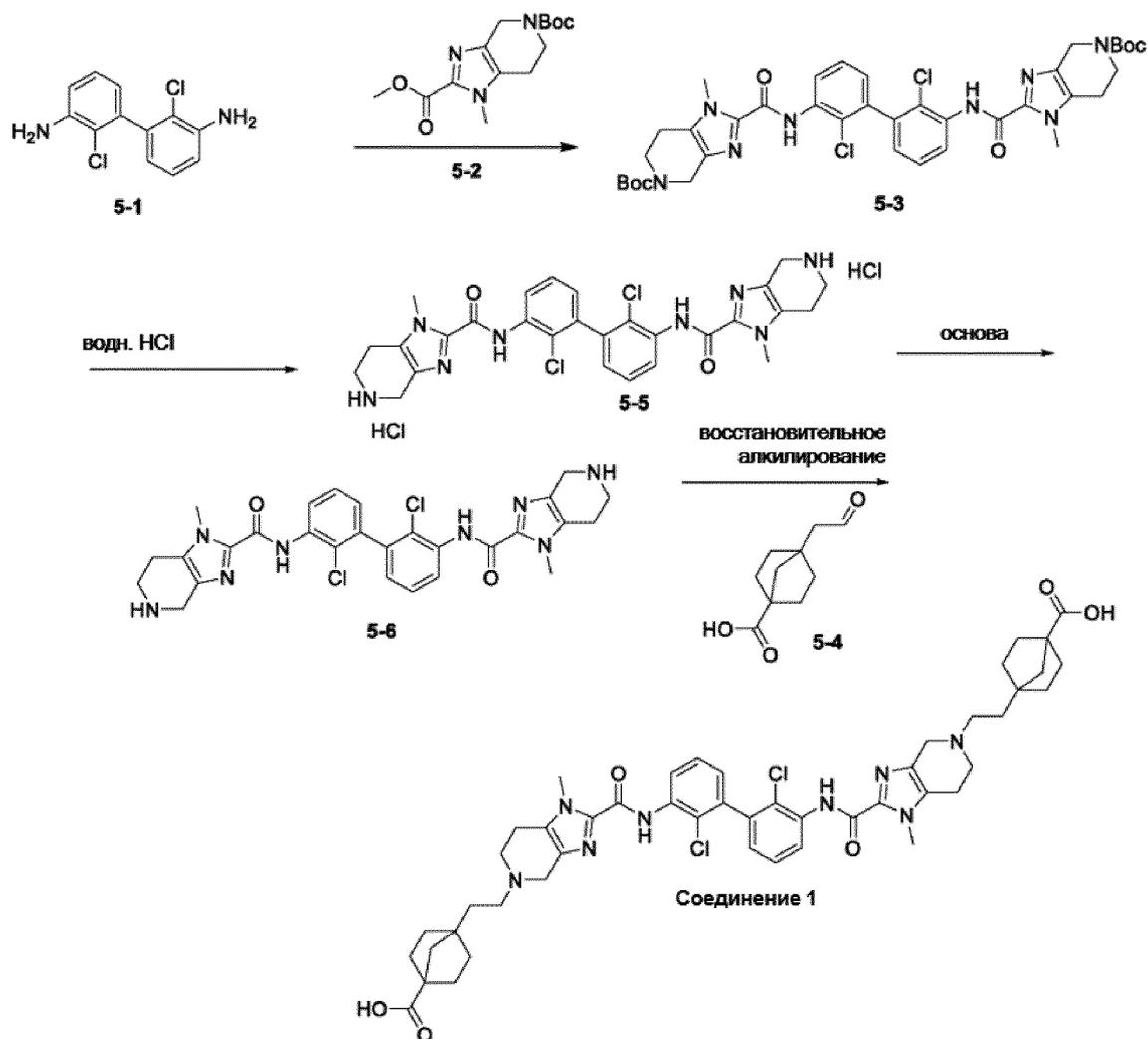
Соединение 1-5 может быть получено в соответствии со схемой 4. Спирт 4-1 может быть преобразован в альдегид 4-2 в присутствии окислителя, такого как без ограничения периодинан Десса-Мартина или хлорхромат пиридиния. Альдегид 4-2 может быть удлинен одним атомом углерода в реакции Виттига с (метоксиметил)трифенилфосфония хлоридом 4-3 с образованием енольного эфира, который может быть дополнительно гидролизован в кислых условиях (*например*, хлористоводородной кислотой) с получением требуемого соединения 1-5.

Схема 4



Соединение 1 может быть синтезировано с помощью способа, изображенного на схеме 5. Реакция соединения 5-2 с соединением 5-1 в присутствии подходящего основания, такого как без ограничения трет-бутоксид калия, может приводить к получению требуемого соединения 5-3. После удаления группы Boc соединения 5-3 в кислых условиях с получением соединения 5-5 (*например*, хлористоводородной кислоты или трифторуксусной кислоты) нейтрализация основанием приводит к получению соединения 5-6. Группы этан-2,1-диил(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) могут быть введены в полученный в результате диамин путем восстановительного аминирования с соединением 5-4 с образованием соединения 1.

Схема 5



Соединение формулы 5-1 может быть получено в соответствии со схемой 6. Соединение 2-3 может быть превращено в сложный эфир бороновой кислоты 6-1 в стандартных условиях [например, в присутствии бис(пинаколато)дибора и палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) и палладия(II) ацетат]. Катализируемая палладием реакция перекрестного сочетания соединения 2-3 со сложным эфиром бороновой кислоты формулы 6-1 в стандартных условиях (таких как реакция сочетания Сузуки, например, в присутствии палладиевого катализатора и подходящего основания) может приводить к получению соединения формулы 5-1.

Схема 6

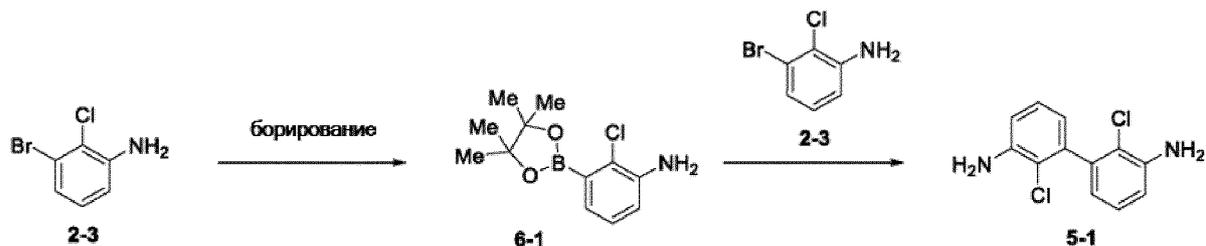
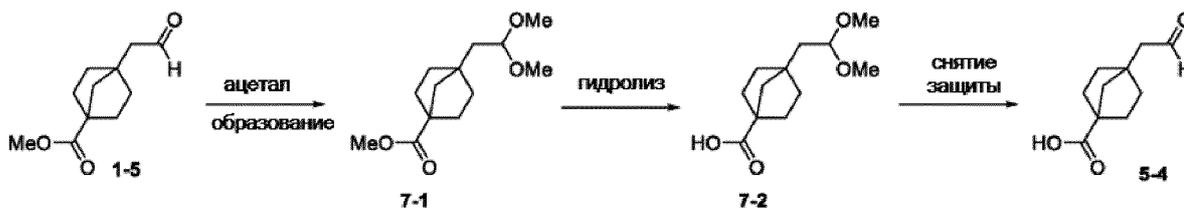


Схема 7



В некоторых вариантах осуществления соединения 5-4 получают с помощью способа, включающего:

- превращение соединения 1-5 в соединение 7-1;
- превращение соединения 7-1 в соединение 7-2; и
- превращение соединения 7-2 в соединение 5-4.

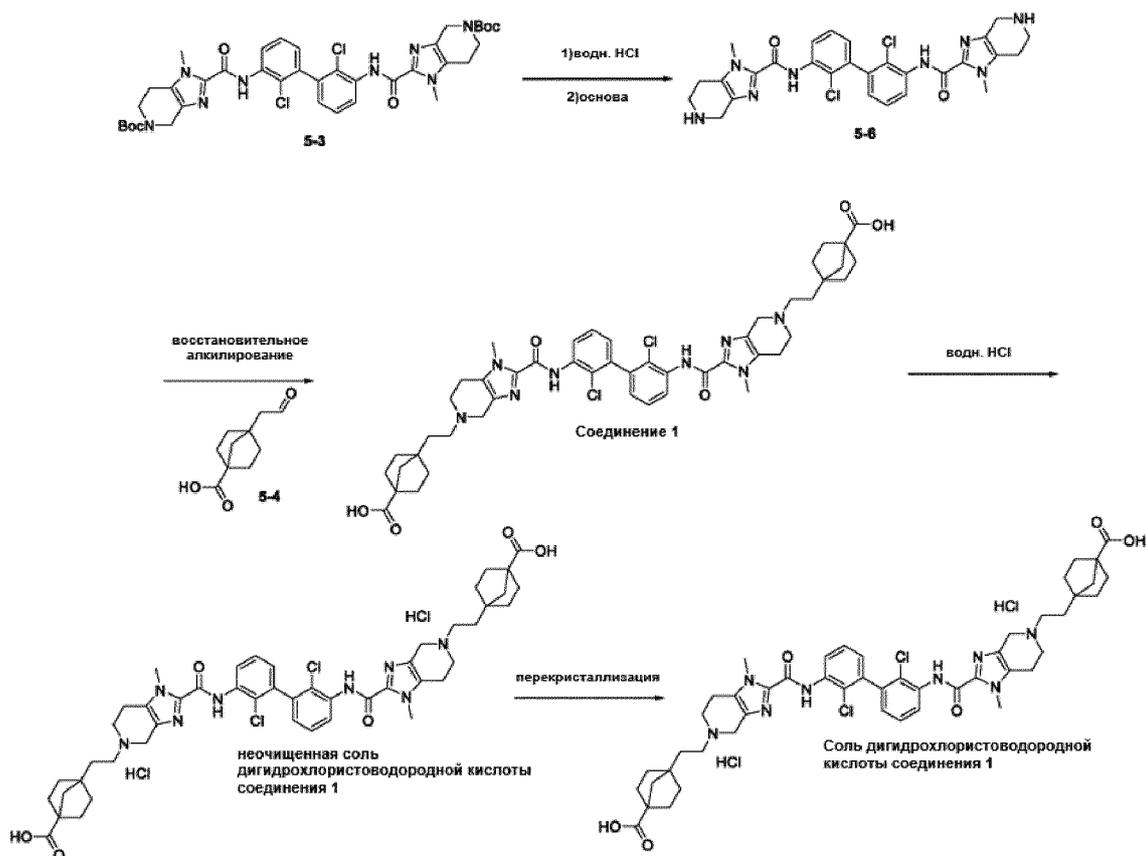
В некоторых вариантах осуществления соединения 7-1 получают с помощью способа, включающего превращение соединения 1-5 в соединение 7-1. В некоторых вариантах осуществления превращение соединения 1-5 в соединение 7-1 проводят в присутствии триметилортоформиата и кислоты, такой как *n*-толуолсульфокислота.

В некоторых вариантах осуществления соединения 7-2 получают с помощью способа, включающего превращение соединения 7-1 в соединение 7-2. В некоторых вариантах осуществления превращение включает гидролиз соединения 7-1.

В некоторых вариантах осуществления соединения 5-4 получают с помощью способа, включающего превращение соединения 7-2 в соединение 5-4. В некоторых вариантах осуществления превращение включает снятие защиты с соединения 7-2.

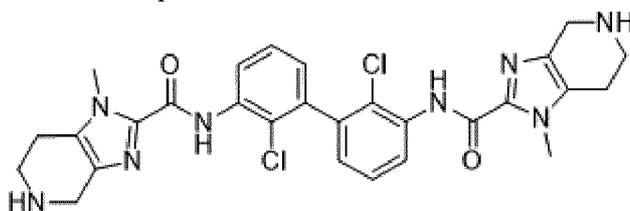
Соединение 1 и соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 могут быть синтезированы с помощью способа, изображенного на схеме 8. Удаление группы Вос соединения 5-3 в кислых условиях (*например*, хлористоводородной кислотой или трифторуксусной кислотой) с последующей нейтрализацией основанием приводит к получению соединения 5-6. Группы этан-2,1-диил(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты могут быть введены в полученный диамин путем восстановительного аминирования с соединением 5-4 с получением соединения 1. Неочищенная соль ди-НСl соединения 1 может быть образована при воздействии на соединение 1 водного раствора НСl. Перекристаллизация неочищенной соли дихлористоводородной кислоты соединения 1, *например*, в воде и ацетоне, может быть использована для образования дихлористоводородной кислоты соединения 1.

Схема 8

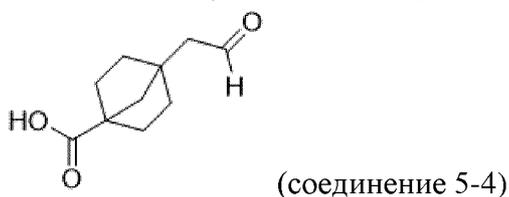


Соответственно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ получения соединения 1 или его соли, включающий:

введение в реакцию соединения 5-6:



с 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислотой (соединение 5-4):



в присутствии восстанавливающего средства с образованием указанного соединения 1 или его соли.

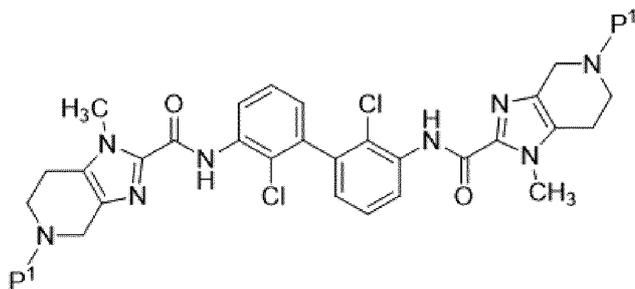
В некоторых вариантах осуществления указанное восстанавливающее средство представляет собой боргидридное восстанавливающее средство (например, $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$, NaBH_4 или другое борсодержащее гидридное восстанавливающее средство). В некоторых вариантах осуществления восстанавливающее средство представляет собой

триацетоксиборгидрид натрия. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию проводят в присутствии протонной кислоты. В некоторых вариантах осуществления протонная кислота представляет собой трифторуксусную кислоту, хлористоводородную кислоту или бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления протонная кислота представляет собой трифторуксусную кислоту.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию проводят в растворителе. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит полярный апротонный растворитель. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит дихлорметан. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит ацетонитрил. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит воду. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения 5-6 с соединением 5-4 предусматривает использование от приблизительно 2 до приблизительно 4 молярных эквивалентов соединения 5-4 по отношению к соединению 5-6 или приблизительно 3 молярных эквивалента соединения 5-4 по отношению к соединению 5-6. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения 5-6 с соединением 5-4 предусматривает использование от приблизительно 2 до приблизительно 4 молярных эквивалентов триацетоксиборгидрида натрия по отношению к соединению 5-6 или приблизительно 3 молярных эквивалента триацетоксиборгидрида натрия по отношению к соединению 5-6.

В некоторых вариантах осуществления соединение 5-6 получают с помощью способа, включающего:

снятие защиты с соединения 5-3а:



(соединение 5-3а)

с образованием соединения 5-6, при этом P¹ представляет собой защитную группу амина.

Подходящие защитные группы P¹ включают без ограничения защитные группы для аминов, описанные в Wuts and Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons: New Jersey, pages 696-887 (и, в частности, на страницах 872-887) (2007), которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме. В некоторых вариантах осуществления P¹ представляет собой 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 (TcBOC), 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). В некоторых вариантах осуществления P¹ представляет собой BOC.

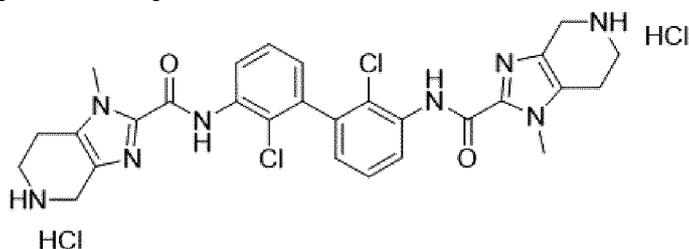
В некоторых вариантах осуществления снятие защиты предусматривает введение в реакцию с хлористоводородной кислотой в растворителе с последующей реакцией с основанием с образованием указанного соединения 5-6. В некоторых вариантах осуществления хлористоводородная кислота представляет собой водный раствор хлористоводородной кислоты. В некоторых вариантах осуществления растворитель представляет собой спирт. В некоторых вариантах осуществления спирт может представлять собой C₁₋₆ алкил-ОН, такой как метанол. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию проводят при температуре от приблизительно 20 °С до приблизительно 70 °С, от приблизительно 25 °С до приблизительно 60 °С, от приблизительно 30 °С до приблизительно 60 °С или от приблизительно 50 °С до приблизительно 55 °С.

В некоторых вариантах осуществления снятие защиты предусматривает введение в реакцию указанного соединения 5-3а с хлористоводородной кислотой в растворителе с последующей реакцией с щелочным карбонатом в растворителе, содержащем воду и THF, с образованием указанного соединения 5-6.

В некоторых вариантах осуществления снятие защиты предусматривает введение в реакцию указанного соединения 5-3а с хлористоводородной кислотой в растворителе, содержащем метанол, с последующей реакцией с бикарбонатом натрия в растворителе, содержащем воду и THF, с образованием указанного соединения 5-6.

В некоторых вариантах осуществления снятие защиты предусматривает:

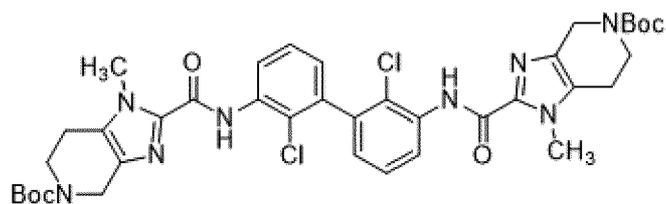
введение в реакцию указанного соединения 5-3а с хлористоводородной кислотой в растворителе с образованием соединения 5-5:



(соединение 5-5); и

нейтрализацию указанного соединения 5-5 основанием с образованием указанного соединения 5-6.

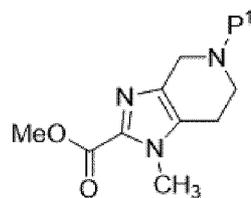
В некоторых вариантах осуществления соединение 5-3а представляет собой соединение 5-3:



(соединение 5-3)

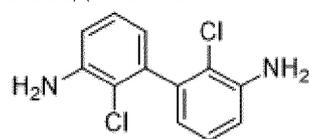
В некоторых вариантах осуществления соединение 5-3а получают с помощью способа, включающего:

введение в реакцию соединения 5-2а:



(соединение 5-2а)

с соединением 5-1:



(соединение 5-1)

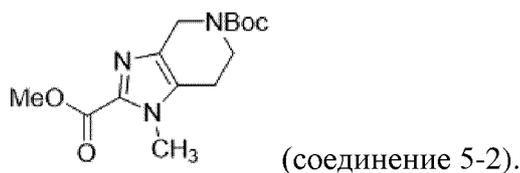
в присутствии основания в растворителе с образованием указанного соединения 5-3а, при этом P¹ представляет собой защитную группу амина.

В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой основание щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой алкоксид щелочного металла. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой 2-метилпропан-2-олат калия.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения 5-2а с соединением 5-1 проводят в присутствии растворителя. В некоторых вариантах осуществления растворитель содержит полярный апротонный растворитель, такой как тетрагидрофуран. В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения 5-2а с соединением 5-1 предусматривает использование от приблизительно 2 до приблизительно 4 молярных эквивалентов соединения 5-2а по отношению к соединению 5-1, от приблизительно 2 до приблизительно 3 молярных эквивалентов соединения 5-2а по отношению к соединению 5-1, или приблизительно 2,5 молярных эквивалентов соединения 5-2а по отношению к соединению 5-1.

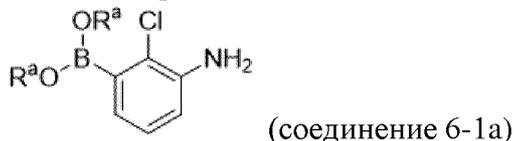
В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения 5-2а с соединением 5-1 проводят в присутствии 2-метилпропан-2-олат калия в растворителе, содержащем THF.

В некоторых вариантах осуществления соединение 5-2а представляет собой соединение 5-2:

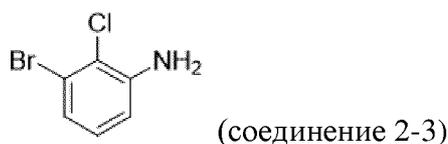


В некоторых вариантах осуществления соединение 5-1 получают с помощью способа, включающего:

введение в реакцию соединения 6-1а:



с соединением 2-3:

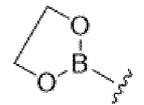


в присутствии катализатора Сузуки и основания в растворителе с образованием указанного соединения 5-1, при этом:

каждый R^a независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; или

каждый R^a вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом

бора, к которому присоединены атомы кислорода, образуют кольцо формулы



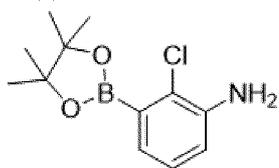
которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C_{1-4} алкильными группами.

В контексте данного документа термин «алкил» относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают без ограничения химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил. В некоторых вариантах осуществления алкильный фрагмент представляет собой метил.

Реакция сочетания Сузуки может быть инициирована с использованием ряда катализаторов палладия(0) и палладия(II) и проведена в условиях, известных из уровня техники (см., например, Miyaura and Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, которая включена в данный документ посредством ссылки). В некоторых вариантах осуществления палладиевый катализатор представляет собой $Pd(PPh_3)_4$ или $Pd(dppf)_2Cl_2$. В некоторых вариантах осуществления катализатор представляет собой дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладий.

В некоторых вариантах осуществления введение в реакцию соединения 6-1а и соединения 2-3 проводят в присутствии дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и ацетата калия в растворителе, содержащем диоксан и воду.

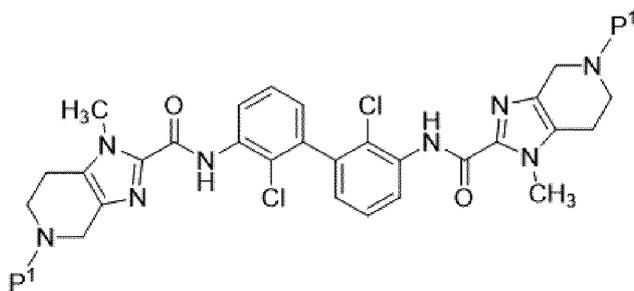
В некоторых вариантах осуществления указанное соединение 6-1a представляет собой соединение 6-1:



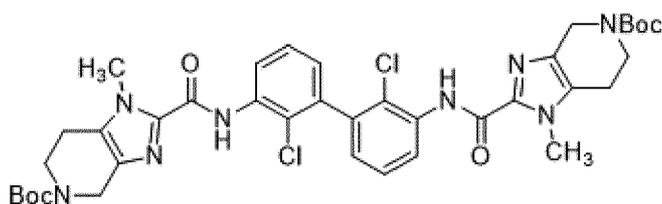
(соединение 6-1)

Соединение формулы 5-4 может быть получено в соответствии со схемой 7. Соединение 1-5 может быть превращено в ацеталь 7-1 в стандартных условиях [например, в присутствии триметилортоформиата и кислоты, такой как *n*-толуолсульфокислота]. Сложный эфир 7-1 может быть гидролизован в щелочных условиях с получением кислоты 7-2. Затем может быть снята защита с ацетала 7-2 в кислой среде с получением альдегида 5-4.

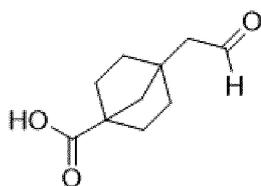
В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение, выбранное из соединения 5-3a, соединения 5-3, соединения 5-4 и соединения 5-1:



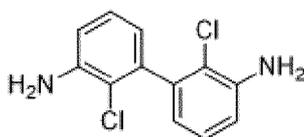
(соединение 5-3a)



(соединение 5-3)



(соединение 5-4)



(соединение 5-1)

или их соли.

Кристаллическое свободное основание

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил)) бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (соединение 1) получают с

помощью способа, изображенного на схеме 5.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 может быть охарактеризовано порошковой рентгенограммой (XRPD), как по существу изображено на Фиг. 1.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 характеризуется по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 характеризуется по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 характеризуется по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 характеризуется по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусов. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 характеризуется характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусах.

В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 характеризуется термограммой DSC, характеризующейся первым эндотермическим пиком с начальной температурой 33 ± 3 °C и максимумом при 70 ± 3 °C и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой 244 ± 3 °C и максимумом при 250 ± 3 °C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 характеризуется термограммой DSC, по сути такой, как изображена на Фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическое свободное основание соединения 1 характеризуется термограммой TGA, по сути такой, как изображена на Фиг. 3.

Способы применения

Твердые формы и солевые формы, описанные по настоящему изобретению, могут подавлять активность взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 и, таким образом, применимы в лечении заболеваний и нарушений, ассоциированных с активностью PD-1, и заболеваний и нарушений, ассоциированных с PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80). В определенных вариантах осуществления твердые формы и солевые формы, описанные по настоящему изобретению, являются применимыми для терапевтического введения для усиления, стимуляции и/или повышения иммунитета при раке, хронической инфекции или сепсисе,

включая усиление реакции на иммунизацию. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ подавления взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1. Способ предусматривает введение индивидууму или пациенту твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1. Твердые формы и солевые формы, описанные в данном изобретении, можно использовать отдельно, в комбинации с другими средствами или видами лечения или в качестве адъюванта или неоадъюванта для лечения заболеваний или нарушений, включая рак или инфекционные заболевания. Для вариантов применения, описанных в данном документе, могут быть использованы любые твердые формы и солевые формы, описанные по настоящему изобретению, включая любые варианты их осуществления или пункты формулы изобретения.

Твердые формы и солевые формы, описанные по настоящему изобретению, подавляют взаимодействие белок/белок PD-1/PD-L1, что приводит к блокаде пути PD-1. Блокада PD-1 может усиливать иммунный ответ на раковые клетки и инфекционные заболевания у млекопитающих, в том числе у человека. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено лечение индивидуума или пациента *in vivo* с использованием твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1 таким образом, что рост раковых опухолей подавляется. Твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма соединения 1 могут быть использованы для подавления роста раковых опухолей. В качестве альтернативы твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма соединения 1 могут быть использованы в сочетании с другими средствами или стандартными средствами лечения рака, как описано ниже. В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования роста опухолевых клеток *in vitro*. Способ включает приведение опухолевых клеток в контакт *in vitro* с твердой формой, солевой формой или кристаллической формой соединения 1. В другом варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ подавления роста опухолевых клеток у индивидуума или пациента. Способ включает введение индивидууму или пациенту, нуждающимся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1. Примеры видов рака включают злокачественные образования, рост которых может быть подавлен с помощью солей по настоящему изобретению, и виды рака, обычно отвечающие на иммунотерапию.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ усиления, поднятия и/или увеличения иммунного ответа у пациента. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1.

Примеры видов рака, которые подвергаются лечению с использованием твердых форм и солевых форм, описанных по настоящему изобретению, включают без ограничения рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или интраокулярную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак заднепроходной области, рак желудка, рак яичка, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак парашитовидной железы, рак надпочечников, саркому мягких тканей, рак уретры, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или уретры, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль оси позвоночника, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, виды рака, вызванные окружающей средой, включая виды рака, вызванные асбестом, и комбинации указанных видов рака. Твердые формы и солевые формы, описанные по настоящему изобретению, также применимы для лечения метастатических видов рака, особенно метастатических видов рака, которые экспрессируют PD-L1.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, подвергающиеся лечению твердыми формами и солевыми формами, описанными по настоящему изобретению, включает меланому (*например*, метастатическую злокачественную меланому, кожную меланому), рак почек (*например*, светлоклеточный рак), рак предстательной железы (*например*, гормонорезистентную аденокарциному предстательной железы), рак молочной железы (*например*, инвазивную карциному молочной железы), рак толстой кишки, рак легких (*например*, немелкоклеточный рак легких и мелкоклеточный рак легких), плоскоклеточный рак головы и шеи (*например*, плоскоклеточную карциному головы и шеи), рак уротелия (*например*, рак мочевого пузыря, немышечный инвазивный рак мочевого пузыря (NMIBC)) и виды рака с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI^{high}). Кроме того, настоящее изобретение включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть подавлен с помощью солей по настоящему изобретению.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые подвергаются лечению с использованием твердых форм и солевых форм, описанных по настоящему изобретению, включают без ограничения солидные опухоли (*например*, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почек, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, рак головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластому, саркому,

рак мочевого пузыря и т.д.), гематобласты (*например*, лимфому, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), DLBCL, мантийноклеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или резистентную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина или множественную миелому) и комбинации указанных видов рака.

В некоторых вариантах осуществления виды рака, которые подвергаются лечению с использованием твердых форм и солевых форм, описанных по настоящему изобретению, включают без ограничения холангиокарциному, рак желчных протоков, рак желчных путей, трижды негативный рак молочной железы, рабдомиосаркому, мелкоклеточный рак легкого, лейомиосаркому, гепатоцеллюлярную карциному, саркому Юинга, рак головного мозга, опухоль головного мозга, астроцитому, нейробластому, нейрофибромому, базальноклеточную карциному, хондросаркому, эпителиоидную саркому, рак глаза, рак фаллопиевых труб, рак желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта, волосатоклеточный лейкоз, рак кишечника, рак островковых клеток, рак полости рта, рак ротоглотки, рак горла, рак гортани, рак губы, мезотелиому, рак шеи, рак полости носа, рак глаза, меланому глаза, рак таза, рак прямой кишки, почечно-клеточную карциному, рак слюнных желез, рак носовых пазух, рак позвоночника, рак языка, тубулярную карциному, рак уретры и рак мочевого пузыря.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы, описанные по настоящему изобретению, можно использовать для лечения серповидно-клеточной болезни и серповидно-клеточной анемии.

В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые подвергаются лечению с использованием твердых форм и солевых форм, описанных по настоящему изобретению, включают без ограничения гематобласты, саркомы, виды рака легких, виды рака желудочно-кишечного тракта, виды рака мочеполовых путей, виды рака печени, виды раков костей, виды рака нервной системы, гинекологические виды рака и виды рака кожи.

Примеры гематологических видов рака включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелоцитарный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический миелоцитарный лейкоз (CML), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому, неходжкинскую лимфому (включая рецидивирующую или резистентную NHL и рецидивирующую фолликулярную), лимфому Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (*например*, первичный миелофиброз (PMF), истинную полицитемию (PV) и эссенциальный тромбоцитоз (ET)), синдром миелодисплазии (MDS), Т-клеточную острую лимфобластную лимфому (T-ALL) и множественную миелому (MM).

Иллюстративные виды сарком включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому,

рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гарматоу и тератому.

Иллюстративные виды рака легких включают немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) (*например*, плоскоклеточный NSCLC), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный рак, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Иллюстративные виды рака желудочно-кишечного тракта включают виды рака пищевода (карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому, аденокарциному), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, апудому), тонкой кишки (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстой кишки (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак (*например*, колоректальную аденокарциному).

Примеры онкологических заболеваний мочеполовых путей включают рак почки (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточный рак, переходно-клеточный рак, аденокарцинома), простаты (аденокарцинома, саркома) и яичка (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициально-клеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома). В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак мочеполовой системы (*например*, папиллярную карциному почки, рак семенных клеток яичка, хромофобную почечно-клеточную карциному, светлоклеточную карциному почек или аденокарциному предстательной железы).

Примеры онкологических заболеваний печени включают гепатому (гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластоу, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

Иллюстративные виды рака костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохронфрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластоу, хондромиксофиброму, остеондую остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры видов рака нервной системы включают рак черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), оболочек головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, глиома, герминома (пинеалома), олигодендроглиома, невринома,

ретинобластома, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), а также нейробластома и болезнь Лермитта-Дюкло.

Примеры гинекологических видов рака включают рак матки (карциному эндометрия), шейки матки (рак шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, серозную аденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, серозную аденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезотекальные опухоли, опухоли из клеток Сертоли, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, интраэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

Иллюстративные виды рака кожи включают меланому, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному (*например*, плоскоклеточную карциному кожи), саркому Капоши, диспластические невусы родинок, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах осуществления заболевания и показания, которые подвергаются лечению с использованием солей по настоящему изобретению, включают без ограничения серповидно-клеточную болезнь (*например*, серповидно-клеточную анемию), трижды негативный рак молочной железы (TNBC), миелодиспластические синдромы, рак яичек, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

Блокада пути PD-1 с помощью твердых форм и солевых форм, описанных по настоящему изобретению, также может быть применимой для лечения инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции. В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения инфекций, таких как вирусные инфекции. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1. Примеры вирусов, вызывающих инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают без ограничения вирус иммунодефицита человека, папилломавирус человека, вирусы гриппа, гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола и вирус кори. В некоторых вариантах осуществления вирусы, вызывающие инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают без ограничения вирус гепатита (А, В или С), вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, коронавирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, папилломавирус, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC, возбудитель туберкулез и вирус арбовирусного энцефалита.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения бактериальных

инфекций. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1. Неограничивающие примеры патогенных бактерий, вызывающих инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протеус, серратию, синегнойную палочку, легионеллу, бактерии, вызывающие дифтерию, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, язву, лептоспироз и болезнь Лайма.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения грибковых инфекций. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1. Неограничивающие примеры патогенных грибов, вызывающих инфекции, которые можно лечить с помощью способов по настоящему изобретению, включают *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger* и т.д.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения паразитарных инфекций. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1. Неограничивающие примеры патогенных паразитов, вызывающих инфекции, которые поддаются лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Настоящее изобретение предусматривает способ лечения нейродегенеративных заболеваний или расстройств. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1. Неограничивающие примеры нейродегенеративных заболеваний или расстройств включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, прионное заболевание, болезни двигательных нейронов, спиноцеребеллярную атаксию и спинальную мышечную атрофию.

Считается, что твердые формы и солевые формы могут характеризоваться удовлетворительным фармакологическим профилем и перспективными биофармацевтическими свойствами, такими как токсикологический профиль, метаболизм и фармакокинетические свойства, растворимость и проницаемость. Следует понимать, что определение соответствующих биофармацевтических свойств находится в пределах компетенции специалиста в данной области, *например*, определение цитотоксичности в клетках или ингибирование определенных мишеней или каналов для определения

потенциальной токсичности.

Термины «субъект» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей, или приматов и наиболее предпочтительно к людям.

Фраза «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активной твердой формы, солевой формы или кристаллической формы, которое вызывает биологический или медицинский ответ, который требуется в ткани, системе, организме животного, субъекта или человека, что является желаемым для исследователя, ветеринара, семейного врача или другого лечащего врача.

В контексте данного документа термин «процесс лечения» или «лечение» относится к одному или более из (1) ингибирования заболевания; *например*, ингибирования заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (*т. е.* прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и (2) облегчения заболевания; *например*, облегчения заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или нарушения (*т. е.* обращение патологии и/или симптоматики), такого как уменьшение тяжести заболевания.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы являются применимыми для предупреждения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в данном документе; *например*, предупреждения или снижения риска развития заболевания, состояния или нарушения у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или нарушения, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику заболевания.

Комбинированные терапии

Виды терапии с контрольной точкой иммунного ответа

Твердые формы и солевые формы, описанные по настоящему изобретению, можно использовать в комбинации с одним или несколькими ингибиторами иммунных контрольных точек для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают ингибиторы, направленные против молекул иммунных контрольных точек, таких как CBL-B, CD20, CD122, CD96, CD73, CD47, CSF1R, JAK, PI3K-дельта, PI3K-гамма, TAM, аргиназа, HPK1, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, TIGIT, CD112R, VISTA, PD-1, PD-L1 и PD-L2. В некоторых вариантах осуществления молекула иммунной контрольной точки представляет собой стимулирующую молекулу контрольной точки, выбранную из CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR и CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления, молекула иммунной контрольной точки представляет собой ингибирующую молекулу контрольной точки, выбранную из A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, TIGIT и VISTA. В некоторых вариантах осуществления твердые формы и

солевые формы, описанные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими средствами, выбранными из ингибиторов KIR, ингибиторов TIGIT, ингибиторов LAIR1, ингибиторов CD160, ингибиторов 2B4 и ингибиторов TGF-бета.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы, предусмотренные в данном документе, можно использовать в комбинации с одним или несколькими агонистами молекул иммунных контрольных точек, *например*, OX40, CD27, GITR и CD137 (также известном как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления, агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, CD27, CD28, GITR, ICOS, CD40, TLR7/8 и CD137 (также известный как 4-1BB).

В некоторых вариантах осуществления, агонист CD137 представляет собой урелумаб. В некоторых вариантах реализации, агонист CD137 представляет собой утомилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонист CD40 представляет собой CP-870893, ADC-1013, CDX-1140, SEA-CD40, RO7009789, JNJ-64457107, APX-005M или Chi Lob 7/4.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист ICOS. В некоторых вариантах осуществления, агонист ICOS представляет собой GSK-3359609, JTX-2011 или MEDI-570.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD28. В некоторых вариантах осуществления агонист CD28 представляет собой терализумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонист CD27 представляет собой варлилумаб.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой агонист TLR7/8. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7/8 представляет собой MEDI9197.

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

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, *например*, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как МК-3475), пидилизумаб, цемиплимаб, спартализумаб, камрелизумаб, цетрелимаб, торипалимаб, синтилимаб, SHR-1210, PDR001, MGA012, PDR001, AB122, AMP-224, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 или TSR-042. В некоторых вариантах

осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления изобретения антитело анти-PD-1 представляет собой MGA012. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой SHR-1210. Другое (другие) противораковое (противораковые) средство (средства) включает (включают) терапевтические антитела, такие как 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, *например*, моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (также известный как RG7446), дурвалумаб (Imfinzi®), атезолизумаб (Tecentriq®), авелумаб (Bavencio®), MSB0010718C, тислелизумаб, FAZ053, KN035, CS1001, SHR-1316, CBT-502, A167, STI-A101, СК-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20 или LY3300054. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A или MEDI4736.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и PD-L1, *например*, биспецифическое антитело к PD-1/PD-L1. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело к PD-1/PD-L1 представляет собой MCLA-136.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор представляет собой MCLA-145.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, *например*, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб, тремелиумаб, AGEN1884 или CP-675,206.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1 и CTLA-4, *например*, биспецифическое антитело к PD-1/CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1/CTLA-4 представляет собой АК104.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор LAG3, *например*, антитело к LAG3. В некоторых вариантах осуществления, антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016, LAG525, INCAGN2385 или эфтилагимод альфа (IMP321).

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD73. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой олеклумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD73 представляет собой MEDI9447.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIGIT. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор TIGIT представляет собой OMP-31M32.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор VISTA. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор VISTA представляет собой JNJ-61610588 или CA-170.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор B7-H3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор B7-H3 представляет собой эноблитузумаб, MGD009 или 8H9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор KIR. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор KIR представляет собой лирилумаб или IPH4102.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор A2aR. В некоторых вариантах осуществления ингибитор A2aR представляет собой CPI-444.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TGF-бета. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор TGF-бета представляет собой трабедерсен, галузертиниб или M7824.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PI3K-гамма. В некоторых вариантах осуществления, ингибитор PI3K-гамма представляет собой IPI-549.

В некоторых вариантах осуществления, ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD47. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD47 представляет собой Hu5F9-G4 или TTI-621.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CD70. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CD70 представляет собой цузатузумаб или BMS-936561.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор TIM3, *например*, антитело к TIM3. В некоторых вариантах осуществления антитело к TIM3 представляет собой INCAGN2390, MBG453 или TSR-022.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист GITR, *например*, антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления агонист представляет собой TRX518, MK-4166, INCAGN1876, MK-1248, AMG228, BMS-986156, GWN323, MEDI1873 или MEDI6469.

В некоторых вариантах осуществления агонист молекулы иммунной контрольной точки представляет собой агонист OX40, *например*, агонистическое антитело к OX40 или слитый белок OX40L. В некоторых вариантах осуществления антитело к OX40 представляет собой MEDI0562, MOXR-0916, PF-04518600, GSK3174998, BMS-986178 или 9B12. В некоторых вариантах осуществления, слитый белок OX40L представляет собой MEDI6383.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной

контрольной точки представляет собой ингибитор CD20, *например*, антитело к CD20. В некоторых вариантах осуществления антитело к CD20 представляет собой обинутузумаб или ритуксимаб.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно применять в комбинации с биспецифичными антителами. В некоторых вариантах осуществления один из доменов биспецифического антитела нацелен на рецептор PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 или TGF β . В некоторых вариантах осуществления, биспецифическое антитело связывается с PD-1 и PD-L1. В некоторых вариантах реализации, биспецифическое антитело, которое связывается с PD-1 и PD-L1, представляет собой MCLA-136. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело связывается с PD-L1 и CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления биспецифическое антитело, которое связывается с PD-L1 и CTLA-4, представляет собой AK104.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими ингибиторами ферментов метаболизма. В некоторых вариантах осуществления ингибитор фермента метаболизма представляет собой ингибитор IDO1, TDO или аргиназы. Примеры ингибиторов IDO1 включают эпикадостат, NLG919, BMS-986205, PF-06840003, IOM2983, RG-70099 и LY338196.

Как предусмотрено в данном документе, дополнительные соединения, ингибиторы, средства и т.д. могут быть объединены с твердой формой, солевой формой или кристаллической формой по настоящему изобретению в одной или непрерывной лекарственной форме, или их можно вводить одновременно или последовательно в виде отдельных лекарственных форм.

Виды терапии рака

На рост и выживание раковых клеток может влиять дисфункция множества биологических сигнальных путей. Таким образом, может быть полезно комбинировать ингибиторы различных механизмов, такие как ингибиторы ферментов, ингибиторы передачи сигнала, ингибиторы динамики хроматина или модуляторы иммунных ответов, для лечения таких состояний. Нацеливание на более чем один сигнальный путь (или более чем на одну биологическую молекулу, вовлеченную в данный сигнальный путь) может снизить вероятность возникновения устойчивости к лекарственному средству в популяции клеток или снизить токсичность лечения.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими средствами терапии для лечения заболеваний, таких как рак или инфекции. Примеры заболеваний и показаний, поддающихся лечению с помощью комбинированной терапии, включают описанные в данном документе. Примеры онкологического заболевания включают солидные опухоли и не-солидные опухоли, такие как жидкие опухоли, онкологические заболевания крови. Примеры инфекций включают вирусные инфекции, бактериальные инфекции, грибковые

инфекции или паразитарные инфекции. Например, твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению могут быть объединены с одним или несколькими ингибиторами следующих киназ для лечения рака: Akt1, Akt2, Akt3, BCL2, CDK, TGF- β R, PKA, PKG, PKC, CaM-киназа, киназа фосфорилазы, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IDH2, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, PI3K (альфа, бета, гамма, дельта, множественный или селективный), CSF1R, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, Flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, PARP, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, киназы TAM (Axl, Mer, Tyro3), FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK и B-Raf. В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или несколькими из следующих ингибиторов для лечения онкологического заболевания или инфекций. Неограничивающие примеры ингибиторов, которые можно комбинировать с твердыми формами и солевыми формами по настоящему изобретению для лечения рака и инфекций, включают ингибитор FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 или FGFR4, *например*, пемигатиниб (INCY54828), INCB62079), и ингибитор EGFR (также известный как EгB-1 или HER-1) (*например*, эрлотиниб, гефитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб или нирапариб), ингибитор JAK (JAK1 и/или JAK2, *например*, рутоксимаб, барицитиниб или итацитиниб (INCB39110)), ингибитор IDO (*например*, эпикадостат, NLG919 или BMS-986205, MK7162), ингибитор LSD1 (*например*, INCB59872 и INCB60003), ингибитор TDO, ингибитор PI3K-дельта (*например*, парсаклисиб (INCB50465) и INCB50797), ингибитор PI3K-гамма, такой как селективный ингибитор PI3K-гамма, ингибитор Pim (*например*, INCB53914), ингибитор EGFR (также известный как EгB-1 или HER-1; *например*, эрлотиниб, гефитиниб, вандетаниб, орсимертиниб, цетуксимаб, нецитумумаб или панитумумаб), ингибитор VEGFR или блокатор сигнального пути (*например*, бевацизумаб, пазопаниб, сунитиниб, сорафениб, акситиниб, регорафениб, понатиниб, кабозантиниб, вандетаниб, рамуцирумаб, ленватиниб, зив-афлиберцепт), ингибитор PARP (*например*, олапариб, рукапариб, велипариб, талазопариб или нирапариб), ингибитор CSF1R, рецепторную тирозинкиназу TAM (Tyro-3, Axl и Mer), антагонист аденозинового рецептора (*например*, антагонист рецептора A2a/A2b), ингибитор HPK1, ингибитор рецептора хемокинов (*например*, ингибитор CCR2 или CCR5), ингибитор фосфатазы SHP1/2, ингибитор гистондеацетилазы (HDAC), такой как ингибитор HDAC8, ингибитор ангиогенеза, ингибитор рецептора интерлейкина, ингибиторы брома и экстратерминальных членов семейства (*например*, ингибиторы бромодомена или ингибиторы BET, такие как INCB54329 и INCB57643), ингибитор аргиназы (INCB001158), ингибитор PARP (такой как рукапариб или олапариб), ситраватиниб, комбинацию ингибитора B-Raf с ингибитором MEK (такая как энкорафениб плюс биниметиниб,

дабрафениб плюс траметиниб или кобиметиниб плюс вемурафениб) и антагонист аденозиновых рецепторов или их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно комбинировать с агонистом TLR7 (например, имиквимодом).

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно дополнительно использовать в комбинации с другими способами лечения злокачественных новообразований, например, химиотерапией, лучевой терапией, таргетной терапией опухолей, вспомогательной терапией, иммунотерапией или хирургическим вмешательством. Примеры иммунотерапии включают лечение цитокинами (например, интерферонами, GM-CSF, G-CSF, IL-2), иммунотерапию CRS-207, противораковую вакцину, моноклональное антитело, биспецифическое или мультиспецифическое антитело, конъюгат антитело-лекарственное средство, перенос адоптивных Т-клеток, агонисты рецептора Toll, агонисты STING, агонисты RIG-I, онколитическую виротерапию и иммуномодулирующие малые молекулы, включая талидомид или ингибитор JAK1/2, ингибитор PI3Kδ и т.п. Твердые формы и солевые формы можно вводить в комбинации с одним или несколькими противораковыми лекарственными средствами, такими как химиотерапевтическое средство. Примеры химиотерапевтических средств включают любое из следующего: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназу, азацитидин, бевацизумаб, бексаротен, барицитиниб, блеомицин, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, хлорафабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпакадостат, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанилцитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклорэтамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролона фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксель, памидронат, панитимумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказу, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотэпа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урациловый иприт, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориносат и золедронат.

Другое (другие) противораковое (противораковые) средство (средства) включают терапевтические антитела, такие как трастузумаб (герцептин), антитела к костимулирующим молекулам, такие как CTLA-4 (*например*, ипилимумаб), 4-1BB (*например*, урелумаб, утомилумаб), антитела к PD-1 и PD-L1 или антитела к цитокинам (IL-10, TGF- β и др.). Примеры антител к PD-1 и/или PD-L1, которые можно комбинировать с солями по настоящему изобретению для лечения рака или инфекций, таких как вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные инфекции, включают без ограничения ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб и SHR-1210.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно дополнительно использовать в комбинации с одним или несколькими противовоспалительными средствами, стероидами, иммунодепрессантами или терапевтическими антителами.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно комбинировать с другим иммуногенным средством, таким как раковые клетки, очищенные опухолевые антигены (включая рекомбинантные белки, пептиды и молекулы углеводов), клетки, а также клетки, трансфицированные генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины. Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин, которые можно использовать, включают пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF.

Твердые формы и солевые формы можно использовать в комбинации с протоколом вакцинации для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления опухолевые клетки трансдуцируются для экспрессии GM-CSF. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевые вакцины включают белки вирусов, вызывающих рак человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус саркомы герпеса Капоши (KHSV). В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с опухолеспецифическим антигеном, таким как белки теплового шока, выделенные из самой опухолевой ткани. В некоторых вариантах осуществления твердые формы и солевые формы можно комбинировать с иммунизацией дендритными клетками для активации сильных противоопухолевых ответов.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые нацелены на эффекторные клетки к опухолевым клеткам, экспрессирующие рецептор Fe-альфа или Fe-гамма. Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению также можно комбинировать с макроциклическими пептидами, которые активируют иммунный ответ хозяина.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с трансплантатом костного мозга для лечения разнообразных

опухолей гематопозитического происхождения.

Твердые формы и солевые формы можно использовать в комбинации с вакцинами для стимуляции иммунного ответа на патогенные микроорганизмы, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно полезен, включают патогены, против которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. К ним относятся, помимо прочего, ВИЧ, гепатит (А, В и С), грипп, герпес, лямблии, малярия, лейшмания, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*.

Вирусы, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению с помощью способов по настоящему изобретению, включают без ограничения папилломавирус человека, вирусы гриппа, гепатита А, В, С или D, аденовирус, поксвирус, вирусы простого герпеса, цитомегаловирус человека, вирус тяжелого острого респираторного синдрома, вирус Эбола, вирус кори, вирус герпеса (*например*, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и CMV, вирус Эпштейна-Барра), флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус Коксаки, корновирус, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус осповакцины, вирус HTLV, вирус денге, вирус папилломы, вирус моллюска, полиовирус, вирус бешенства, вирус JC и вирус арбовирусного энцефалита.

Патогенные бактерии, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению способами согласно настоящему описанию, включают, но не ограничиваются ими, хламидии, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и конококки, клебсиеллу, протей, серратию, псевдомонады, легионеллу, дифтерию, холеру, столбняк, ботулизм, сибирскую язву, чуму, лептоспироз и бактерии болезни Лайма.

Патогенные грибы, вызывающие инфекции, которые можно лечить способами согласно настоящему описанию, включают, но не ограничиваются ими, *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis*, и т.п.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, etc.), Genus *Mucorales* (*mucor*, *absidia*, *rhizophus*), *Sporotrich schenkii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Патогенные паразиты, вызывающие инфекции, поддающиеся лечению с помощью способов согласно настоящему описанию, включают, но не ограничиваются ими, *Entamoeba histolytica*, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondi* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Когда пациенту вводят более одного фармацевтического агента, их можно вводить одновременно, по отдельности, последовательно или в комбинации (*например*, для более чем двух агентов).

Состав, лекарственные формы и введение

При использовании в качестве фармацевтических препаратов твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая твердую форму, солевую форму или кристаллический формы соединения 1, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут вводиться различными путями, в зависимости от того, показано ли местное или системное лечение, и от области, подлежащей лечению. Введение может быть местным (включая трансдермальное, эпидермальное, офтальмологическое и через слизистые оболочки, включая интраназальное, вагинальное и ректальное введение), легочным (*например*, путем ингаляции или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью небулайзера; интратрахеально или интраназально), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включает внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутривентральное внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или внутривентральное, *например*, внутриоболочечное 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 в себя трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, жидкости и порошки. Необходимыми или желательными могут быть традиционные принятые фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и тому подобное.

В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму по настоящему изобретению в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или наполнителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиция пригодна для местного применения. При приготовлении композиций по настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с наполнителем, разбавляют наполнителем или заключают в такой носитель в форме, *например*, капсулы, саше, бумаги или другой контейнер. Когда вспомогательное вещество служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который служит несущей средой, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок для рассасывания, саше, капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, *например*, до 10% по весу активной соли, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При приготовлении состава активная твердая формы, солевая форма или кристаллическая форма может быть размолота для обеспечения соответствующего

размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активная соль является практически нерастворимой, ее можно размалывать до получения частиц, размером менее 200 меш. Если активная твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма являются по сути растворимыми в воде, размер частиц можно регулировать размалыванием, чтобы обеспечить по сути однородное распределение в составе, например, приблизительно 40 меш.

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению можно размалывать, используя известные способы помола, такие как мокрый помол, для получения частиц с размером, подходящим для формирования таблеток и составов других типов. Тонкоизмельченные (в виде наночастиц) препараты твердых форм и солевых форм по настоящему изобретению могут быть получены с помощью способов, известных из уровня техники, см., *например*, WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих наполнителей включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, гуммиарабик, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие вещества; эмульгирующие и суспендирующие вещества; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители и ароматизаторы. Композиции согласно данному изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с использованием процедур, известных в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит силикатированную микрокристаллическую целлюлозу (SMCC) и по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения 1. В некоторых вариантах осуществления силикатированная микрокристаллическая целлюлоза содержит приблизительно 98% микрокристаллической целлюлозы и приблизительно 2% диоксида кремния вес/вес.

В некоторых вариантах осуществления композиция представляет собой композицию с замедленным высвобождением, содержащую по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения 1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения 1 и по меньшей мере один компонент, выбранный из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и полиэтиленоксида. В некоторых вариантах осуществления композиция содержит по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения 1 и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и гидроксипропилметилцеллюлозу. В некоторых вариантах

осуществления композиция содержит по меньшей мере одну твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму соединения 1 и микрокристаллическую целлюлозу, моногидрат лактозы и полиэтиленоксид. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит стеарат магния или диоксид кремния. В некоторых вариантах осуществления микрокристаллическая целлюлоза представляет собой Avicel PH102™. В некоторых вариантах осуществления моногидрат лактозы представляет собой Fast-flo 316™. В некоторых вариантах осуществления гидроксипропилметилцеллюлоза представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K4M (*например*, Methocel K4 M Premier™) и/или гидроксипропилметилцеллюлозу 2208 K100LV (*например*, Methocel K00LV™). В некоторых вариантах осуществления полиэтиленоксид представляет собой полиэтиленоксид WSR 1105 (*например*, Polyox WSR 1105™).

В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс влажной грануляции. В некоторых вариантах осуществления для получения композиции используется процесс сухой грануляции.

Композиции могут быть составлены в виде стандартной лекарственной формы, причем каждая доза содержит от приблизительно 5 до приблизительно 1000 мг (1 г), чаще от приблизительно 100 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 10 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 50 мг активного ингредиента. В некоторых вариантах осуществления каждая доза содержит приблизительно 25 мг активного ингредиента. Термин «стандартные 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.

Компоненты, используемые для составления фармацевтических композиций, имеют высокую чистоту и по сути не содержат потенциально вредных примесей (*например*, по меньшей мере национальную пищевую степень чистоты, как правило, по меньшей мере аналитическую степень чистоты и более конкретно по меньшей мере фармацевтическую степень чистоты). В частности, для использования человеком композиция предпочтительно производится или составляется в соответствии со стандартами Надлежащей производственной практики, как определено в применимых правилах Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов. Например, подходящие составы могут быть стерильными и/или по сути изотоническими и/или полностью соответствовать всем правилам надлежащей производственной практики Управления США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов.

Активная твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма могут быть эффективными в широком диапазоне доз и обычно вводятся в терапевтически

эффективном количестве. Однако следует понимать, что фактически вводимое количество твердой формы, солевой формы или кристаллической формы обычно определяется врачом в зависимости от соответствующих обстоятельств, включая состояние, подлежащее лечению, выбранный путь введения, фактически вводимую твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму, возраст, вес и ответ отдельного пациента, тяжесть симптомов пациента и т.п.

Терапевтическая дозировка твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения твердой формы, солевой формы или кристаллической формы, состояния здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению могут быть предусмотрены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/об. соли 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 осуществления изобретения доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранной твердой формы, солевой формы или кристаллической формы, состава наполнителя вещества и пути их введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим наполнителем с образованием твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению. Когда указывают, что эти предварительные композиции гомогенные, понимают, что активный ингредиент, как правило, диспергирован равномерно по всей композиции, так что композицию легко можно разделить на равно эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, драже и капсулы. Этот твердый предварительный состав затем подразделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от, *например*, приблизительно 0,1 до приблизительно 1000 мг активного ингредиента по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли по настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом для получения лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или драже может содержать внутренний компонент дозировки и внешний компонент дозировки, причем

последний находится в форме оболочки для первого. Два компонента могут разделяться энтеросолюбильным слоем, который препятствует разложению в желудке и позволяет внутреннему компоненту в неизменном виде попасть в двенадцатиперстную кишку или высвободиться отсрочено. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать различные вещества, такие вещества включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть включены твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма и композиции по настоящему изобретению для перорального или инъекционного введения, включают водные растворы, сиропы с подходящим вкусом, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии пищевых масел, таких как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические несущие среды.

Композиции для ингаляции или инсuffляции включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые наполнители, описанные выше. В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции вводят в дыхательные пути через рот или нос для местного или системного эффекта. Композиции можно распылять, используя инертные газы. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из устройства для распыления, или устройство для распыления можно присоединить к маске для лица, кислородной палатке или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции можно вводить перорально или через нос, используя устройства, которые доставляют препарат соответствующим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или большее количество традиционных носителей. В некоторых вариантах осуществления мази могут содержать воду и один или несколько гидрофобных носителей, выбранных из, *например*, жидкого парафина, полиоксиэтиленалкилового эфира, пропиленгликоля, белого вазелина и т. п. Композиции-носители кремов могут быть на основе воды в комбинации с глицерином и одним или несколькими другими компонентами, *например*, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, *например*, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и т. п. В некоторых вариантах осуществления составы для местного применения содержат по меньшей мере приблизительно 0,1, по меньшей мере приблизительно 0,25, по меньшей мере приблизительно 0,5, по меньшей мере приблизительно 1, по меньшей мере приблизительно 2 или по меньшей мере приблизительно 5 вес. % соединения по настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в пробирки, *например*, 100 г, которые необязательно связаны с

инструкциями по лечению выбранного показания, *например*, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество твердой формы, солевой формы или кристаллической формы или композиции, вводимых пациенту, будет варьироваться в зависимости от того, что вводится, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и т.п. Для терапевтических целей композиции можно вводить пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного ослабления симптомов заболевания или его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от состояния заболевания, подлежащего лечению, а также от решения лечащего врача в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, вес и общее состояние пациента и т. п.

Композиции, вводимые пациенту, могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Эти композиции могут быть стерилизованы обычными методами стерилизации или могут быть стерильно отфильтрованы. Водные растворы могут быть упакованы для применения как есть или лиофилизированы, причем лиофилизированный состав объединяют со стерильным водным носителем перед введением. Уровень pH препаратов обычно составляет от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8.

Терапевтическая дозировка твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости, *например*, от конкретного применения, для которого проводится лечение, способа введения твердой формы, солевой формы или кристаллической формы, состояния здоровья и состояния пациента и заключения лечащего врача. Доля или концентрация твердой формы, солевой формы или кристаллической формы по настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от ряда факторов, включая дозировку, химические характеристики (*например*, гидрофобность) и путь введения. Например, твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению могут быть предусмотрены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% вес/об. соли для парентерального введения. Некоторые типичные дозы находятся в интервалах от около 1 мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза находится в диапазоне от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в сутки. Дозировка, вероятно, будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранной соли, состав наполнителя и способ его введения. Эффективные дозы можно экстраполировать из кривых доза-ответ, полученных из *in vitro* тест-систем или на моделях животных.

Меченые соединения и способы анализа

Твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению могут быть также применимы при исследованиях биологических процессов в нормальных и патологических

тканях. Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к меченым твердым формам и солевым формам по настоящему изобретению (радиоактивно меченым, флуоресцентно меченым и *т.д.*), которые могут быть применимы не только в методиках визуализации, но также в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для определения и количественного определения белка PD-1 или PD-L1 в образцах ткани, включая ткань человека, и для идентификации лигандов PD-L1 путем ингибирования связывания меченого соединения. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрены анализы связывания PD-1/PD-L1, которые содержат такие меченые соли.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрены изотопно-замещенные твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению. «Изотопно-замещенная» твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма представляет собой твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму по настоящему изобретению, в которой один или несколько атомов заменены или замещены атомом, имеющим тот же атомный номер, но другую атомную массу или массовое число, *например*, атомная масса или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно обнаруживаемых в природе (*т.е.* встречающихся в природе). Следует понимать, что «радиоактивно меченая» твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма представляет собой твердую форму, солевую форму или кристаллическую форму, которые содержат по меньшей мере один радиоактивный изотоп (*например*, радионуклид). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соли по настоящему изобретению, включают без ограничения ^3H (также обозначаемый как T в случае трития), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Радионуклид, который включается в данные радиоактивно меченые соли, будет зависеть от конкретного применения этой радиоактивно меченой твердой формы, солевой формы или кристаллической формы. Например, для мечения *in vitro* белка PD-L1 и конкурентных анализов, как правило, наиболее применимыми будут твердая форма, солевая форма и кристаллическая форма, которые включают ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I или ^{35}S . Для вариантов применения радиовизуализации, как правило, наиболее применимыми будут ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br или ^{77}Br .

В некоторых вариантах осуществления изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br . Из уровня техники известны способы синтеза для включения радиоизотопов в органические соединения и соли.

В частности, меченая твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма по настоящему изобретению могут быть использована в анализе скрининга для идентификации и/или оценки соединений. Например, недавно синтезированная или идентифицированная твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма (*т.е.* тестируемая твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма), которые помечены, могут быть оценены в отношении их способности связывать белок PD-L1 путем мониторинга изменения их концентрации при приведении в контакт с белком PD-L1 посредством отслеживания мечения. Например, тестируемая твердая форма, солевая

форма или кристаллическая форма (меченые) могут быть оценены в отношении их способности уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком PD-L1 (*m.e.* стандартного соединения). Соответственно, способность тестируемой твердой формы, солевой формы или кристаллической формы конкурировать со стандартным соединением за связывание с белком PD-L1 прямо коррелирует с его аффинностью связывания. В отличие от этого, в некоторых других скрининговых анализах стандартное соединение является меченым, а тестируемая твердая форма, солевая форма или кристаллическая форма являются немечеными. Соответственно, концентрацию меченого стандартного соединения отслеживают для оценки конкуренции между стандартным соединением и тестируемой твердой формой, солевой формой или кристаллической формой, и, таким образом, определяют относительную аффинность связывания тестируемой твердой формы, солевой формы или кристаллической формы.

Наборы

В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические наборы, применимые, *например*, для лечения или предупреждения заболеваний или нарушений, ассоциированных с активностью PD-L1, включая его взаимодействие с другими белками, такими как PD-1 и B7-1 (CD80), таких как рак или инфекции, которые включают один или несколько контейнеров, содержащих фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество твердой формы, солевой формы или кристаллической формы соединения 1, или любого из его вариантов осуществления. Такие наборы могут дополнительно включать один или несколько различных традиционных фармацевтических компонентов набора, таких как, *например*, контейнеры с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, дополнительные контейнеры и *т. д.*, как будет очевидно специалистам в данной области техники. В набор также могут быть включены инструкции в виде вкладышей или этикеток с указанием количества вводимых компонентов, руководства по применению и/или руководства по смешиванию компонентов.

В данном документе могут использоваться следующие сокращения: водн. (водный); br (широкий); d (дублет); dd (дублет дублетов); DCM (дихлорметан); DMF (N, N-диметилформамид); DMSO (диметилсульфоксид); Et (этил); EtOAc (этилацетат); EtOH (этанол); г (грамм (граммы)); ч (час (часы)); HPLC (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герцы); IPAc (изопропилацетат); J (константа взаимодействия); LCMS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия); м (мультиплет); М (моль); MS (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм (миллиграммы)); MIBK (метилизобутилкетон); мин. (минута (минуты)); мл (миллилитр (миллилитры)); ммоль (миллимоль (миллимоли)); MTBE (*трет*-трет-бутилметилловый эфир); нМ (наномоль); NMR (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); Ph (фенил); RT (комнатная температура), s (синглет); t (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); tt (триплет триплетов); TFA (трифторуксусная кислота); THF (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм

(микрограммы)); мкл (микролитр (микролитры)); мкМ (микромоль); вес. % (весовой процент).

Настоящее изобретение будет описано более подробно на конкретных примерах. Следующие ниже примеры предлагаются в иллюстративных целях и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения. Специалисты в данной области техники легко распознают множество некритических параметров, которые могут быть изменены или модифицированы для получения практически тех же результатов. Было обнаружено, что твердые формы и солевые формы по настоящему изобретению из раздела «Примеры» подавляют активность взаимодействия белок/белок PD-1/PD-L1 согласно по меньшей мере одному анализу, описанному в данном документе.

ПРИМЕРЫ

Экспериментальные методы

В некоторых примерах ниже анализ порошковой рентгеновской дифракции проводили на приборе Rigaku MiniFlex для рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD). Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,054056 Å с фильтром K_β; (2) мощность рентгеновского излучения при 30 кВ, 15 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 45 градусов; отбор пробы 0,02 градуса; и скорость сканирования 2 градуса/мин.

В некоторых примерах ниже анализ порошковой рентгеновской дифракции проводили на приборе Rigaku MiniFlex 300/600 для рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD). Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,54186 Å с фильтром K_α; (2) мощность рентгеновского излучения при 40 кВ, 15 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 30 градусов; отбор пробы 0,015 градуса; и скорость сканирования 2 град/мин.

В некоторых примерах ниже анализ порошковой рентгеновской дифракции проводили на приборе Bruker D8 Advance ECO для рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD). Общие экспериментальные процедуры для XRPD были следующими: (1) рентгеновское излучение меди при 1,5418 Å и детектор LYNXEYE™; (2) мощность рентгеновского излучения при 40 кВ, 25 мА; и (3) порошок образца диспергировали на держателе образца с нулевым фоном. Общие условия измерения для XRPD были следующими: исходный угол 3 градуса; угол остановки 30 градусов; отбор пробы 0,015 градуса; и скорость сканирования 2 град/мин.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) выполняли на приборе TA Instruments для дифференциальной сканирующей калориметрии, модель Q200 с автоматическим пробоотборником. Условия прибора для DSC были следующими: 20-300°C со скоростью 10°C/мин.; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; и

поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин. Некоторые эксперименты выполняли на приборе TA Instruments для дифференциальной сканирующей калориметрии, модель DSC2500 с автоматическим пробоотборником. Условия прибора DSC были следующими: 20-300°C со скоростью 10°C/мин.; алюминиевая кювета для образцов и крышка Tzero; и поток газообразного азота со скоростью 50 мл/мин.

Термогравиметрический анализ (TGA) проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments, Discovery TGA5500 с автоматическим пробоотборником. Общие экспериментальные условия для TGA были следующими: изменение температуры от 25 °C до 300 °C со скоростью 10°C/мин.; продувка азотом, поток газа со скоростью 25 мл/мин.; платиновый держатель образца. Некоторые эксперименты проводили на термогравиметрическом анализаторе TA Instruments TGA Q500 с автоматическим пробоотборником. Общие экспериментальные условия для TGA были следующими: изменение температуры от 25 °C до 600 °C со скоростью 20°C/мин.; продувка азотом, поток газа со скоростью 25 мл/мин.; платиновая кювета для образцов.

Чистоту определяли с помощью HPLC с использованием условий, представленных ниже.

Прибор	Agilent 1100
Колонка	Zorbax SB-C18, 3,5 мкм, 4,6×150 мм
Температура колонки	40 °C
Подвижная фаза А	0,05%TFA в воде
Подвижная фаза В	0,05%TFA в ацетонитриле
скорость потока	1 мл/мин.
Объем введения	5 мкл
Общее время прогона	24 мин.
Длина волны УФ-детектора	254 нм

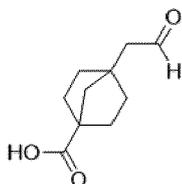
Таблица градиентов:

Время (мин)	Подвижная фаза А	Подвижная фаза В
0	95	5
15	5	95
18	5	95
18,5	95	5
24	95	5

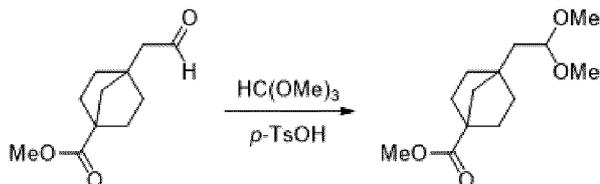
Качественный NMR-анализ (¹H) проводили на NMR-спектрометре Bruker BioSpin GmbH 400. Образец для NMR готовили путем растворения приблизительно 6-7 мг соли ди-НСI соединения 1 в 0,6-0,7 мл DMSO-d₆ и переносили в пробирку для NMR. Количественные данные ¹H NMR собирали с использованием последовательности 30-градусных протонных импульсов с временем задержки 1,0 секунды, шириной импульса 15

при температуре 300 градусов по Фаренгейту. Для каждого эксперимента выполняли 16 сканирований.

Пример А1. Получение 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты

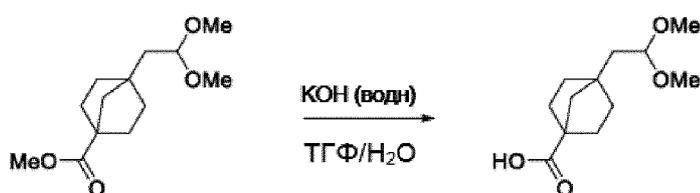


Стадия 1: метил-4-(2,2-диметоксиэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



Метил 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (296,49 г, 1511 ммоль) и триметилортоформат (334 мл, 3022 ммоль) смешивали в круглодонной колбе объемом 2 л. К реакционной смеси добавляли моногидрат *p*-толуолсульфоновой кислоты (1,150 г, 6,04 ммоль) (экзотермический эффект). Реакционную смесь нагревали при 50 °С в течение 2 ч, после чего по данным протонного NMR считали реакцию завершенной. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную вязкую жидкость, которая является неочищенным требуемым продуктом, использовали как есть для следующей реакции омыления сложного эфира. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃): δ 4,45 (t, 8 Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,30 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (d, 4 Гц, 2H), 1,63 (m, 6H), 1,45 (m, 2H) ppm.

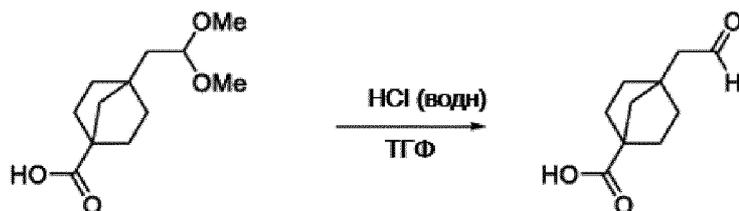
Стадия 2: 4-(2,2-диметоксиэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота



Метил-4-(2,2-диметоксиэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (Пример А1, стадия 1, 366 г, 1510 ммоль) растворяли в 5 объемах THF (1830 л). Добавляли раствор гидроксида калия (246 г, 4385 ммоль) в воде (1830 л) и полученную смесь перемешивали при 40 °С в течение 3,5 ч, после чего по данным протонного NMR считали реакцию завершенной. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли дихлорметан (DCM) (0,5 л). Органическую и водную фазы разделяли. Водную фазу промывали другой порцией DCM (1 л). Водную фазу переносили в круглодонную колбу объемом 5 л и смешивали с DCM (2 л). Двухфазную смесь охлаждали с использованием бани с ледяной водой. pH доводили до значения от 3 до 4, используя хлористоводородную

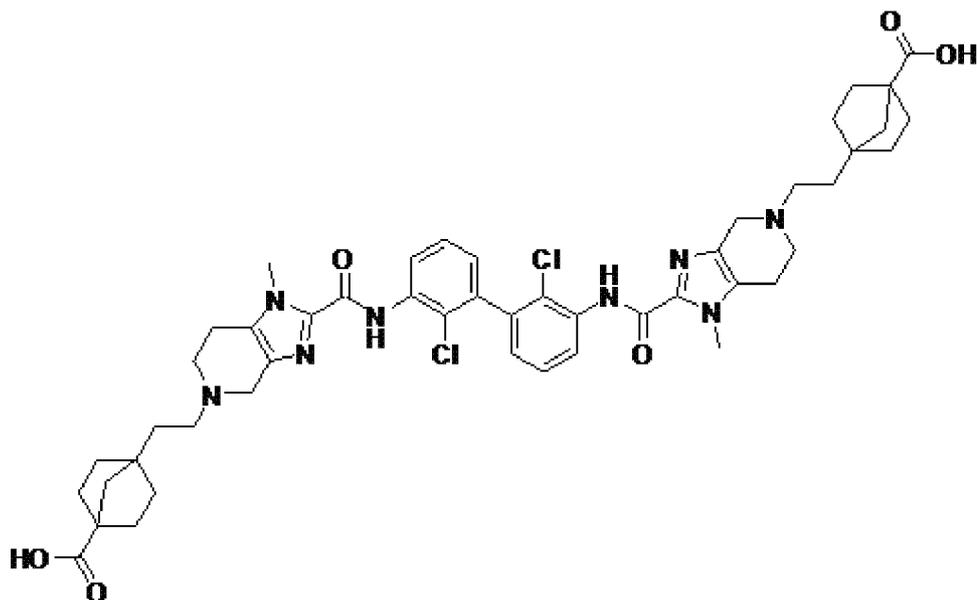
кислоту (0,320 л, 3840 ммоль). Фазы разделяли и водную фазу промывали DCM (2 л). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением требуемого продукта, 4-(2,2-диметоксиэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (1459 ммоль, 345 г теоретический выход, выход 97% за 2 стадии), в виде белой твердой формы. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 4,48 (t, 8 Гц, 4 Гц, 1H), 3,31 (s, 6H), 2,02 (m, 2H), 1,85 (d, 4 Гц, 2H), 1,64 (m, 6H), 1,47 (m, 2H) ppm.

Стадия 3: 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота

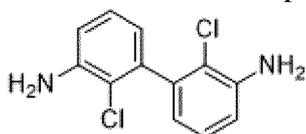


4-(2,2-Диметоксиэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту (Пример А1, стадия 2, 194 г, 850 ммоль) загружали в круглодонную колбу объемом 5 л и растворяли в четырех объемах THF (800 мл). Добавляли 2,0 н. хлористоводородную кислоту (2500 мл, 5000 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, после чего по данным протонного NMR считали реакцию завершенной. Реакционную смесь охлаждали на бане с ледяной водой. Добавляли бикарбонат натрия (527 г, 6272 ммоль) (порциями во избежание перелива) для доведения pH до 7-8. Добавляли еще одну порцию воды (500 мл). Органическую и водную фазы экстрагировали. Водную фазу промывали дополнительным количеством DCM (800 мл). Водную фазу переносили в круглодонную колбу объемом 5 л и использовали хлористоводородную кислоту (123 мл, 1476 ммоль) для доведения pH до значения от 3 до 4. Затем водную фазу трижды экстрагировали DCM (1 л). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением требуемого продукта, 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (145,8 г, 800 ммоль, 155 г теоретический выход, выход 94%), в виде белой твердой формы. MS, рассчитанная для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3 \text{ M}^+$: $m/z=182,0$; обнаруженная $(\text{M}-\text{H}_2\text{O})^+$: $m/z=164,1$; $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 9,78 (s, 1H), 2,61 (d, 4 Гц, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,63 (m, 8H).

Пример 1а. Получение кристаллического свободного основания соединения 1 (способ 1)



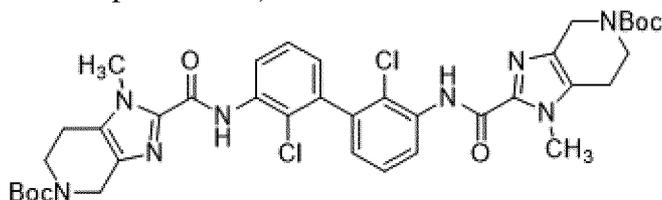
Стадия 1: 2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диамин



3-Бром-2-хлоранилин (1020 г, 4841 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (676 г, 2663 ммоль), ацетат калия (1901 г, 1,94E+04 ммоль) и Pd-132 (бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладий(II)) (10,28 г, 14,52 ммоль) загружали в реактор объемом 22 л. Добавляли диоксан (4500 мл) и воду (1500 мл) и реакционную смесь продували азотом для удаления кислорода из реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 86-88 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3,5 часов, после чего HPLC демонстрировала, что реакция была неполной. Дополнительно добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (62 г, 244 ммоль). Еще через 1,5 ч реакцию считали завершенной по данным HPLC. Реакционную смесь охлаждали до < 50 °С и добавляли воду (7500 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Полученную твердую форму отфильтровывали и промывали водой (4 порции по 2000 мл). Твердую форму сушили на воронке. Полученную неочищенную твердую форму растворяли в смеси MeOH (600 мл) и дихлорметана (DCM, 12 л). Затем перемешивали с активированным углем (100 г) и силикагелем (630 г) в течение 1 часа. Смесь фильтровали через слой целита и промывали смесью метанола (MeOH) в DCM (объемное соотношение 5%, всего 6 л). Фильтрат концентрировали с удалением большей части DCM и MeOH (~90% растворителей) и загружали МТВЕ (4000 мл). Смесь дополнительно концентрировали с удалением дополнительного количества растворителя. Загружали еще одну порцию метил-трет-бутилового эфира (МТВЕ) (2000 мл) и раствор концентрировали с доведением объема МТВЕ до ~1000-1500 мл по весу. Загружали н-гептан (1600 мл) и раствор перемешивали при 50 °С (температура водяной бани) в ротационном испарителе в течение 1 ч. Смесь охлаждали при перемешивании в течение ночи. Твердую форму

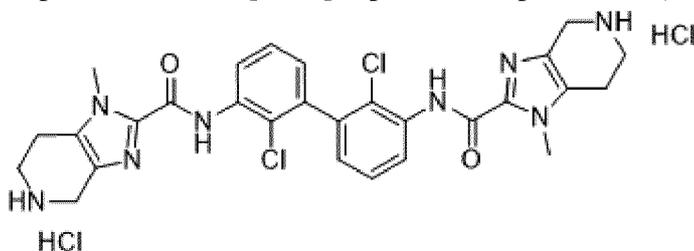
отфильтровывали и промывали смесью МТВЕ и н-гептана (300 мл МТВЕ+700 мл н-гептана). Твердую форму сушили на фильтре с получением требуемого продукта в виде твердой формы желтого цвета (1079 г, выход 88%). LCMS, рассчитанная для $C_{12}H_{11}Cl_2N_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=253,02$; обнаруженная 253,1; ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,04 (dd, 2H), 6,80 (dd, 2H), 6,40 (dd, 2H), 5,37 (s, 4H) ppm.

Стадия 2: ди-трет-бутил 2,2'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис (1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат)



2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диамин (490 г, 1587 ммоль) и 5-(трет-бутил) 2-метил-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-дикарбоксилат (1125 г, 3810 ммоль) загружали в реактор объемом 22 л и растворяли в тетрагидрофуране (THF) (2000 мл). Смесь тщательно перемешивали и загружали 2-метилпропан-2-олат калия (3810 мл, 3810 ммоль) (1,0 М раствор в THF). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч, после чего HPLC демонстрировала, что реакция была завершённой. Добавляли воду (12,00 л) для гашения реакции и осаждения продукта. Наблюдали незначительный экзотермический эффект при повышении температуры реакционной смеси с 25 °С до 30 °С. Раствор охлаждали до 25 °С, а затем полученную твердую форму выделяли фильтрованием. Твердую форму промывали водой и н-гептаном с получением требуемого продукта в виде белой твердой формы (1185 г, выход 96%, чистота 99,3% по площади HPLC (220 нм, pH 2). LCMS, рассчитанная для $C_{38}H_{44}Cl_2N_8O_6$ M^+ : $m/z=778,28$; обнаруженная $[(M+2H)/2]^+$: $m/z=390,2$; ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 2H), 8,52 (m, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,06 (dd, 2H), 4,52 (s, 4H), 4,0 (s, 6H), 3,81 (s, 4H), 2,71 (t, 4H), 1,29 (s, 18H) ppm.

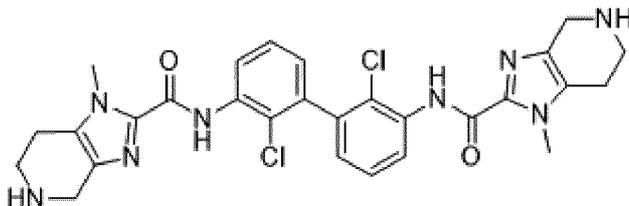
Стадия 3: N, N'-((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид) дигидрохлорид



В реактор объемом 22 л добавляли ди-трет-бутил 2,2'-(((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат) (1165 г, 1494 ммоль) и MeOH (11000 мл). Смесь тщательно перемешивали и загружали хлористый водород (1245 мл, 1,49E+04 ммоль) (концентрированный водный раствор, 12 н.). Температура реакции повышалась с 21 °С до

33 °С. Реакционную смесь перемешивали при 50-52 °С в течение 1,5 ч, после чего по HPLC считали реакцию завершенной. Смесь охлаждали до температуры ниже 25 °С. Твердую форму отфильтровывали и промывали MeOH, затем ацетонитрилом, затем МТВЕ и сушили с получением требуемого продукта в виде соли дигидрохлористоводородной кислоты (986 г, 1494 ммоль, выход 101%). Продукт использовали как есть на следующей стадии.

Стадия 4: N, N'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид) дигидрохлорид



N, N'-(2,2'-Дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид) дигидрохлорид (326 г, 500 ммоль) загружали в трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л. Загружали THF (1000 мл) и смесь перемешивали. Раствор бикарбоната натрия (92 г, 1099 ммоль) в воде (1200 мл) загружали одной порцией при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов, в это время pH определяли как ~8. Твердую форму фильтровали и промывали водой (3 порции по 500 мл) и н-гептаном (3 порции по 600 мл). Твердую форму сушили на воронке и затем переносили в вакуумную печь с продувкой азотом при 45 °С. Это приводило к образованию N, N'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо [4,5-с]пиридин-2-карбоксамид) (296,7 г, чистота 99,4% по данным площади HPLC (220 нм, pH 2), выход 96%). LCMS, рассчитанная для C₂₈H₂₉Cl₂N₈O₂ (M+H)⁺: m/z=579,17; обнаруженная 579,2; ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,93 (s, 2H), 9,32 (m, 2H), 8,30 (ddd, 2H), 7,52 (t, 2H), 7,19 (dd, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,96 (s, 6H), 3,50 (m, 4H), 2,96 (m, 4H) ppm.

Стадия 5: 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота) (соединение 1)

В круглодонную колбу объемом 1 л N, N'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид) (Пример 1a, стадия 4, 7,4 г, 12,77 ммоль) суспендировали в DCM (150 мл). Затем добавляли 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту (Пример A1, стадия 3), 7,45 г, 40,9 ммоль). Смесь перемешивали при RT в течение 3 ч. После этого добавляли триацетоксиборгидрид натрия (8,12 г, 38,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при RT в течение 1 часа, пока HPLC не демонстрировала, что исходный материал был израсходован. Реакцию гасили бикарбонатом натрия (3,22 г, 38,3 ммоль) в 100 мл воды. Образовались плотные твердые формы. Добавляли ацетонитрил (100 мл) для облегчения

перемешивания и получения более эффективной твердой формы для фильтрации. Смесь суспендировали в течение 30 мин., фильтровали и промывали смесью DCM/ацетонитрил (ACN)/вода. Твердую форму сушили на фильтре с получением кристаллического свободного основания соединения 1.

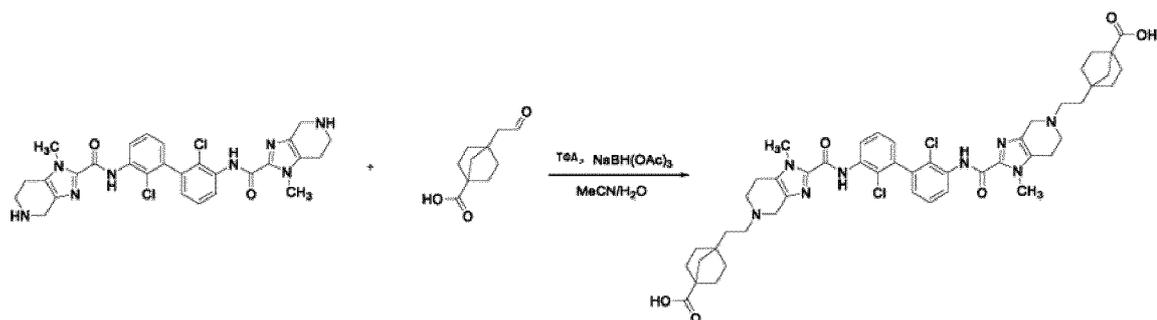
Кристалличность кристаллического свободного основания подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 1, Табл. 1) и дополнительно подтверждали DSC (Фиг. 2), указывающей на кристаллическое соединение, характеризующееся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 33,7°C и максимумом при 70,1 °С, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой 244,1°C и максимумом при 250,6 °С. TGA кристаллического свободного основания представлен на Фиг. 3 и демонстрировал примерно 4,5% потери веса при температуре ниже 100 °С.

Таблица 1. Данные о пиках XRPD для кристаллического свободного основания соединения 1

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
6,2	100
8,7	4,1
10,5	6,0
10,9	21,0
11,3	15,6
12,4	14,5
13,7	59,3
14,5	24,1
15,5	27,4
16,0	4,0
16,6	12,7
16,9	6,1
17,5	14,4
18,8	18,5
19,2	11,3
20,2	0,7
21,0	3,5
21,5	5,3
22,7	9,3
23,1	1,6
24,2	8,9
24,7	24,5

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
25,0	10,0
26,0	1,9
26,9	23,7
28,0	1,2
28,7	3,4

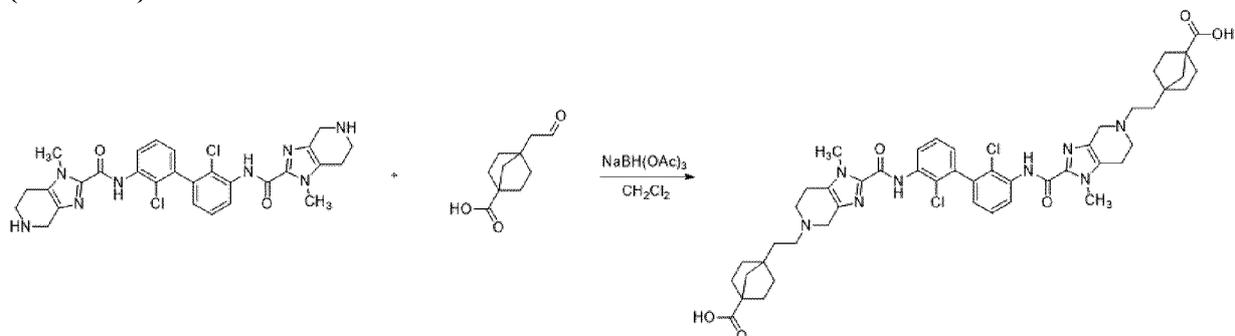
Пример 1b. Получение кристаллического свободного основания соединения 1 (способ 2)



Трифторуксусную кислоту (TFA) (10,21 мл, 133 ммоль) добавляли к суспензии N, N'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид) (Пример 1a, стадия 4, 20,0 г, 33,1 ммоль) и 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты (Пример A1, стадия 3, 18,30 г, 99 ммоль) в ацетонитриле (268 мл) и воде (53,6 мл) (всего 16 об.). Твердую форму растворяли в течение 10 мин. Затем двумя порциями в течение 1 мин. добавляли триацетоксиборгидрид натрия (21,07 г, 99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Процент площади HPLC (220 нМ, pH 2): 99,05%. Смесь разбавляли 240 мл CH₃CN (12 об.) и гасили карбонатом натрия (12,99 г, 123 ммоль) в 240 мл воды (12 об.) (pH после гашения составлял около 6). Твердую форму отфильтровывали и сушили с получением требуемого продукта. Процент площади HPLC (220 нМ, pH 2): 99,01%. Эта твердая форма содержала TFA, как определяли с помощью ¹⁹F NMR. Твердую форму ресуспендировали с 0,20 экв. карбоната натрия (0,702 г, 6,63 ммоль) в H₂O (240 мл)/CH₃CN (240 мл) в течение ночи и затем фильтровали. Твердую форму сушили в вакуумной печи с получением требуемого продукта, 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (29,3 г), в виде твердой формы от белого до почти белого цвета. Процент площади HPLC (220 нМ, pH 2): 99,12%; LCMS, рассчитанная для C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: m/z=911,4; обнаруженная 911,3; ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 2H), 9,90

(s, 2H), 8,38 (dd, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,15 (dd, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,42 (s, 4H), 2,76 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,57-2,53 (m, 4H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,73 (t, 4H), 1,57-1,47 (m, 8H), 1,44 (s, 4H), 1,42-1,34 (m, 4H) ppm.

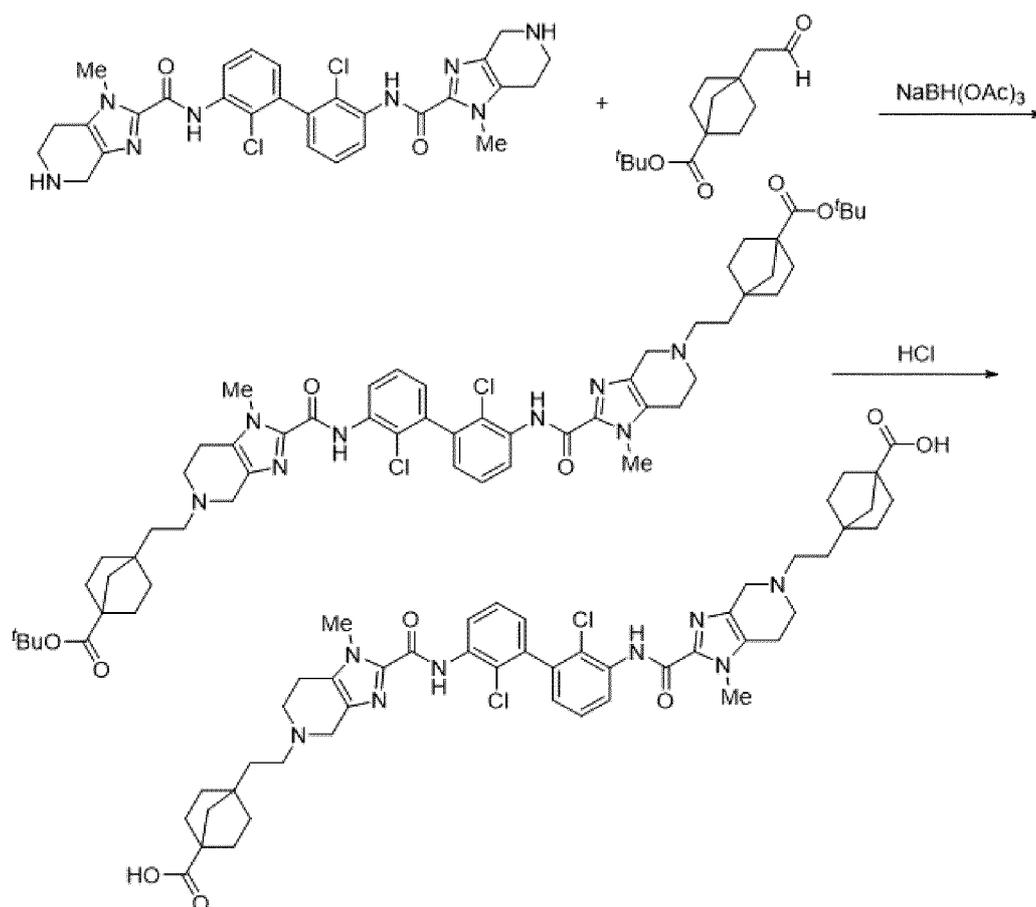
Пример 1с. Получение кристаллического свободного основания соединения 1 (способ 3)



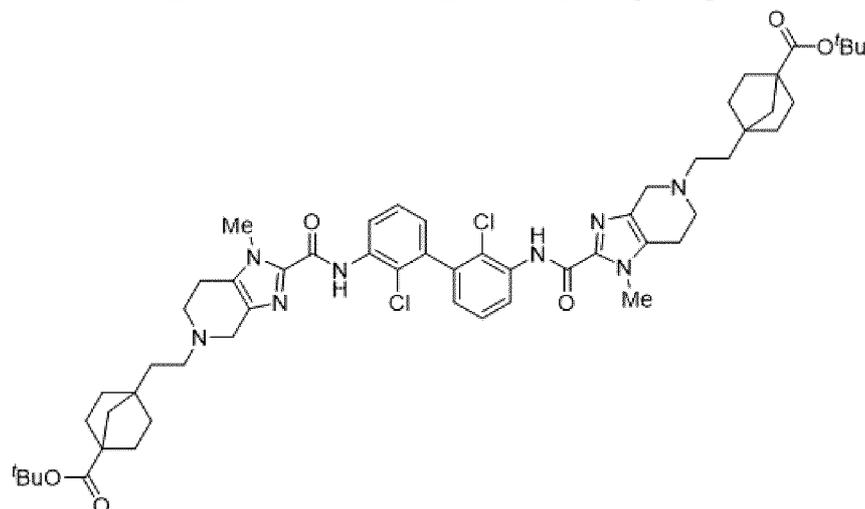
В круглой колбе объемом 2 л N, N'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамид) (Пример 1а, стадия 4, 20 г, 32,4 ммоль) и 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновую кислоту (Пример А1, стадия 3, 17,91 г, 97 ммоль) суспендировали в безводном DCM (400 мл) и безводном изопропаноле (100 мл) в течение 1,5 ч, при этом все твердые формы растворяли. Порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (22,0 г, 104 ммоль) (наблюдали повышение температуры до 30-35 °С). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, пока HPLC не демонстрировала, что исходный материал израсходован. Реакцию гасили бикарбонатом натрия (10,22 г, 122 ммоль) в воде (250 мл). Образовались плотные твердые формы. Добавляли ацетонитрил (250 мл) для облегчения перемешивания и получения более эффективной твердой формы для фильтрации. Смесь суспендировали в течение 30 мин., фильтровали и промывали смесью ацетон/вода 1:1, а затем ацетоном. Твердую форму сушили под атмосферой азота с получением требуемого продукта,

4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (30,3 г, выход 100%, содержит растворители; процент площади HPLC (220 нМ, рН 2): 98,7%), в виде белой твердой формы и использовали без дополнительной очистки.

Пример 1d. Получение кристаллического свободного основания соединения 1 (способ 4)



Стадия 1: ди-*tert*-бутил 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат)



Смесь N, N'-(2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-карбоксамида) (Пример 1а, стадия 4, 20,0 г, 34,5 ммоль) и *tert*-бутил-4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (18,10 г, 76 ммоль) в DCM (160 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (16,09 г, 76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли DCM (160 мл), гасили

карбонатом натрия (5,12 г, 48,3 ммоль) в воде (160 мл) и трижды экстрагировали DCM (100 мл). Объединенную органическую фазу сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток перемешивали в МТВЕ (353 мл) в течение ночи. Твердую форму отфильтровывали и сушили с получением требуемого продукта, ди-*трет*-бутил-4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата) (32,8 г, выход 93%; процент площади HPLC (220 нМ, рН 2): 98,47%), в виде белой твердой формы, которую использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. MS, рассчитанная для C₅₆H₇₂Cl₂N₈O₆ M⁺: m/z=1022,5; обнаруженная [(M+2H)/2]⁺: m/z=512,5.

Стадия 2: 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота).

Хлористоводородную кислоту (HCl) (12 М в воде, 39,3 мл, 472 ммоль) добавляли к раствору ди-*трет*-бутил 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата) (32,2 г, 31,4 ммоль) в ацетонитриле (210 мл). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч и затем охлаждали до температуры окружающей среды. Затем добавляли карбонат натрия (19,99 г, 189 ммоль) в H₂O (258 мл) для гашения кислоты до рН 6, после чего добавляли CH₃CN (258 мл). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем фильтровали. Твердую форму затем сушили в вакууме с получением требуемого продукта, 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты) (28,08 г, выход 98%, содержит растворители; процент площади HPLC (220 нМ, рН 2): 98,49%), в виде белой твердой формы и использовали без дополнительной очистки. LCMS, рассчитанная для C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: m/z=911,4; обнаруженная 911,3; ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,94 (s, 2H), 9,90 (s, 2H), 8,38 (dd, 2H), 7,49 (t, 2H), 7,15 (dd, 2H), 3,91 (s, 6H), 3,42 (s, 4H), 2,76 (t, 4H), 2,67 (t, 4H), 2,57-2,53 (m, 4H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,73 (t, 4H), 1,57-1,47 (m, 8H), 1,44 (s, 4H), 1,42-1,34 (m, 4H) ppm.

Пример 2. Получение динатриевой соли соединения 1

Соединение 1 (129,3 мг) добавляли к 1,5 мл смеси ацетон/вода 2:1 при температуре окружающей среды в прозрачном стеклянном флаконе объемом 4 мл при перемешивании. Затем к суспензии добавляли 312 мкл 1 н. NaOH (2,2 экв.) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Твердую форму собирали фильтрованием, промывали ацетоном и сушили на воздухе в течение ночи. Соотношение солей между соединением 1 и натрием определяли как 1,7 с помощью ионной хроматографии.

Кристалличность динатриевой соли подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 4, Табл. 2) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 5), что указывало на то, что соль

характеризовалась первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 47,6°C и максимумом при 108,3 °С, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 258,4°C и максимумом при 280,7°C. TGA динатриевой соли представлен на Фиг. 6 и демонстрировал примерно 11,5% потери веса при температуре ниже 100 °С.

Таблица 2. Данные о пиках XRPD для динатриевой соли соединения 1

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
5,3	31,8
5,8	6,8
7,1	100
9,1	4,8
10,6	10,8
11,7	3,8
11,8	6,0
12,1	18,7
12,6	18,1
13,0	15,6
13,9	38,7
14,3	31,6
15,0	17,3
16,1	88,2
16,6	31,3
17,4	63,5
19,2	36,1
19,6	27,2
21,9	10,9
22,5	25,4
22,7	28,6
24,7	5,2
25,6	16,7
25,7	16,4
27,7	8,9
29,8	4,3

Пример 3. Получение формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

Соединение 1 (29,6 г, 32,5 ммоль) суспендировали в ацетоне (120 мл) и 2,0 н. HCl

(36 мл, 72,0 ммоль). Смесь нагревали до 55 °С в течение 15 мин. с образованием прозрачного раствора. После получения прозрачного раствора реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. и медленно охлаждали до RT. Раствор подвергали очищающей фильтрации. Порциями добавляли ацетон (360 мл) (всего 16 об.). После добавления образовывался мутный раствор, который перемешивали при RT в течение 4 часов. Смесь фильтровали с выделением соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

Неочищенную соль дихлористоводородной кислоты соединения 1 затем переносили в колбу объемом 1 л. Добавляли ацетон (450 мл, 16 об.) и воду (30 мл, 1 об.) и смесь нагревали до 55-60 °С. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 ч, затем медленно охлаждали до RT и фильтровали с получением выделенной соли дихлористоводородной кислоты соединения 1. Твердую форму сушили в вакуумной печи с продувкой азотом при 50°С в течение ночи с получением формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 (28 г, выход 87%, процент площади HPLC (220 нМ, рН 2): 99,1%).

Кристалличность формы I соли дихлористоводородной кислоты подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 7, Табл. 3) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 8), что указывало на то, что соль характеризуется первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 31,1°С и максимумом при 91,4 °С, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой 231,0°С и максимумом при 236,4 °С. TGA формы I соли дихлористоводородной кислоты представлена на Фиг. 9 и демонстрировал примерно 8,2% потери веса при температуре ниже 125°С и примерно 2,9% потери веса от 125°С до 250 °С. Форму I соли дихлористоводородной кислоты дополнительно характеризовали с помощью ¹H NMR (Фиг. 10). Чистоту формы I соли дихлористоводородной кислоты определяли с помощью HPLC как 100,0%. Соотношение солей между свободным основанием и хлористоводородной кислотой определяли как 2,0 с помощью ионной хроматографии. LCMS, рассчитанная для C₄₈H₅₇Cl₂N₈O₆ (M+H)⁺: m/z=911,4; обнаруженная 911,3; ¹H NMR (400 МГц, DMSO-d₆): 12,08 (s, 2H), 11,37 (s, 2H), 9,95 (s, 2H), 8,29 (dd, 2H), 7,51 (t, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,42 (d, 2H), 4,20 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,80 (m, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,06 (m, 4H), 1,89 (m, 4H), 1,54 (m, 8H), 1,46 (m, 4H), 1,38 (m, 4H) ppm.

Таблица 3. Данные о пиках XRPD для формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
5,7	24,7
7,6	5,6
8,5	10,4
9,0	7,2
9,6	100

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
9,9	19,7
10,7	2,9
11,8	16,5
12,3	12,4
13,1	10,8
13,4	16,5
13,8	14,6
14,2	15,0
14,5	12,9
14,9	4,9
15,4	27,5
15,8	11,6
16,8	68,5
17,1	43,8
17,3	64,2
17,6	59,4
18,2	20,5
19,2	4,7
20,3	19,3
20,5	17,7
21,4	10,8
22,7	17,8
23,4	9,4
24,0	9,9
24,5	14,2
25,3	19,6
26,4	12,2
27,1	20,0
27,5	18,1
29,1	15,4

Пример 4. Получение формы II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

90 мг аморфной соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 растворяли в

2,6 мл смеси 10:3 ацетонитрил/вода при температуре окружающей среды в прозрачном стеклянном флаконе объемом 4 мл при перемешивании. Раствор упаривали без крышки при 70 °С до приблизительно 0,3 мл. Затем добавляли 3 мл ацетонитрила и нагревали при 70 °С с закрытой крышкой с образованием твердой формы. Полученную в результате суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Твердую форму собирали фильтрованием и сушили при 50 °С под вакуумом в течение ночи.

Кристалличность формы II соли дихлористоводородной кислоты подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 11, Табл. 4) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 12), что указывало на то, что соль характеризуется первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 22,2°С и максимумом при 89,7 °С, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой 251,7°С и максимумом при 258,3 °С. TGA формы II соли дихлористоводородной кислоты представлена на Фиг. 13 и демонстрировал примерно 5,4% потери веса при температуре ниже 150°С и примерно 4,1% потери веса от 150°С до 250 °С.

Таблица 4. Данные о пиках XRPD для формы II дихлористоводородной кислоты соединения 1

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
4,6	19,4
6,9	17,4
8,6	5,7
8,9	88,5
9,2	8,1
9,5	14,6
9,7	7,2
11,2	48,0
11,7	33,0
13,2	19,1
13,9	100
14,3	39,5
14,8	54,4
16,0	17,1
16,7	33,0
17,2	49,8
17,4	17,8
17,7	26,0
17,9	50,4

2-тета (°)	Относительная интенсивность (%)
18,4	11,7
18,9	21,9
19,6	29,8
20,1	20,3
20,7	17,9
21,3	19,8
21,7	7,2
22,0	6,8
22,2	11,2
22,7	17,3
23,5	11,6
23,9	13,1
24,4	8,7
24,8	4,4
25,3	84,0
25,6	80,4
25,8	33,8
26,2	15,6
26,7	21,5
27,2	11,1
27,9	6,2
28,4	26,4
28,8	11,3

Пример 5. Измерение растворимости формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

Растворимость формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 измеряли в соответствии со **способом 1** измерения растворимости при 25 °С (**Табл. 5**) и **способом 2** при 50 °С (**Табл. 6**), и результаты представлены в **Табл. 7**.

Таблица 5. Способ 1 измерения растворимости формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в различных растворителях при 25 °С

Действ. №	Действие
1	В отдельные флаконы добавляли по 2 мл растворителей, перечисленных в Табл. 7 .

2	К мутному раствору при 24-25°C добавляли форму I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.
3	Добавляли еще приблизительно 20 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.
4	Смесь перемешивали при 25±1°C в течение 48 ч, что контролировали регулятором температуры ИКА® ETS-D5 и базовым устройством безопасности ИКА® RCT.
5	Отфильтровали супернатант с помощью шприцевого фильтра (PTFE, 0,22 мкл, 13 мм, Agela Technologies Inc.).
6	Пипеткой вносили насыщенный раствор во флаконы для HPLC.
7	Насыщенный раствор во флаконах для HPLC разбавляли MeOH.
8	Анализ HPLC
9	Расчетная растворимость указана в Табл. 7.

Таблица 6. Способ 2 измерения растворимости формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в различных растворителях при 50 °C

Действ. №	Действие
1	В отдельные флаконы добавляли по 2 мл растворителей, перечисленных в Табл. 7.
2	К мутному раствору при 50±1°C добавляли форму I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.
3	Добавляли еще приблизительно 20-30 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.
4	Смесь перемешивали при 50±1°C в течение 24 ч, что контролировали регулятором температуры ИКА® ETS-D5 и базовым устройством безопасности ИКА® RCT.
5	Быстро отфильтровали супернатант с помощью подогретого шприцевого фильтра при 50±1 °C (PTFE, 0,22 мкл, 13 мм, Agela Technologies Inc.).
6	Пипеткой вносили насыщенный раствор во флаконы для HPLC.
7	Насыщенный раствор во флаконах для HPLC разбавляли MeOH.
8	Анализ HPLC и расчетная растворимость указаны в Табл. 7.

Таблица 7. Растворимость формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в различных растворителях

Растворитель	Растворимость при 25 °C (мг/мл)	Растворимость при 50 °C (мг/мл)

Растворитель	Растворимость при 25 °С (мг/мл)	Растворимость при 50 °С (мг/мл)
MeCN	0,02	0,01
Хлороформ	>50	>50
Дихлорметан	0,00	Н/Д
DMF	2,98	5,48
1,4-Диоксан	0,00	0,01
Метанол	18,81 (форма III) *	22,07
2-Метоксиэтанол	16,93	28,31
МИБК	Н/Д	0,01
Толуол	0,00	0,00
Гексан	0,00	0,00
ТНФ	0,05	0,04
Ацетон	0,01	0,01
n-BuOH	0,46 (форма IV) *	0,42 (форма IV) *
МТВЕ(метил трет-бутиловый эфир)	0,00	0,00
ДМСО	>50	>50
EtOH	0,39	1,10
EtOAc	0,00	0,00
Этилформиат	0,00	0,00
Гептан	0,00	0,00
Изобутилацетат	0,00	0,00
IPAc	0,01	0,00
1-Пропанол	0,71 (форма V) *	1,12
Изопропиловый спирт	0,65	0,98
Вода	12,89 (форма VI) *	14,78 (форма VI) *
МЕК	0,00	0,15
2% воды в ацетоне	0,05	0,11
5% воды в ацетоне	0,32	0,56
10% воды в ацетоне	2,30	5,71
2% воды в ацетонитриле	0,01	0,01
5% воды в ацетонитриле	1,04	1,21
10% воды в ацетонитриле	3,64	6,61

н.д.: не доступно, не изучали либо из-за низкой температуры кипения растворителя, либо из-за наложения пика HPLC на растворитель,

*по результатам в Табл. 8 и Табл. 9.

Пример 6. Фазовое уравнивание при 25°C и 50 °C

Исследования фазового уравнивания разрабатывали для получения информации о преобладающей кристаллической форме для идентификации фаз. На основании растворимости в различных системах растворителей (Табл. 7) форму I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 уравнивали в репрезентативной группе растворителей при 25±1 °C (Табл. 8). К растворителям, перечисленным в Табл. 8 и Табл. 9, добавляли форму I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1, форму I, до получения мутного раствора, затем к мутному раствору добавляли приблизительно 30 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1. Смесь перемешивали при 25±1°C и 50±1°C в течение 2 дней соответственно. Твердую форму отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD с получением результатов в Табл. 8 и Табл. 9.

Уравнивание при 25±1 °C (Табл. 8) приводило к образованию новой полиморфной формы III (MeOH), формы IV (*n*-BuOH), формы V (1-пропанол) и формы VI (вода). Уравнивание при 50±1 °C (Табл. 9) приводило к образованию новой полиморфной формы IV (*n*-BuOH) и формы VI (вода).

Таблица 8: Кристаллическая форма для фазового уравнивания при 25±1 °C

Растворитель	Твердотельная форма
н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	I
н.д. (форма II соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	II
MeCN	I
Хлороформ	Н/Д
Дихлорметан	Аморфная+форма I
DMF	Н/Д
1,4-Диоксан	I
Метанол	III
2-Метоксиэтанол	I
МИБК	I
Толуол	I
Гексан	I
THF	I
Ацетон	Аморфная+форма I

Растворитель	Твердотельная форма
n-BuOH	IV
MTBE(метил трет-бутиловый эфир)	I
DMCO	Н/Д
EtOH	Аморфная+форма I
EtOAc	I
Этилформиат	I
Гептан	I
Изобутилацетат	I
IPAc	I
1-Пропанол	V
Изопропиловый спирт	Аморфная+форма I
Вода	VI
MEK	I
2% воды в ацетоне	I
5% воды в ацетоне	I
10% воды в ацетоне	I
2% воды в ацетонитриле	I
5% воды в ацетонитриле	I
10% воды в ацетонитриле	Аморфная+I

Таблица 9: Кристаллическая форма для уравнивания фаз при 50 °C

Растворитель	Твердотельная форма
н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	I
MeCN	I
Хлороформ	Н/Д
DMF	I
1,4-Диоксан	Форма IV+аморфная
Метанол	I
2-Метоксиэтанол	I
MIBK	I
Толуол	I
Гексан	I
THF	I

Растворитель	Твердотельная форма
Ацетон	I
n-BuOH	IV
MTBE(метил трет-бутиловый эфир)	I
DMCO	Н/Д
EtOH	Аморфная+форма I
EtOAc	I
Этилформиат	I
Гептан	I
Изобутилацетат	I
IPAc	I
1-Пропанол	I
Изопропиловый спирт	I
Вода	VI
МЕК	I
2% воды в ацетоне	I
5% воды в ацетоне	I
10% воды в ацетоне	I
2% воды в ацетонитриле	I
5% воды в ацетонитриле	I
10% воды в ацетонитриле	Аморфная+форма I

Пример 7. Испарение при $25\pm 1^\circ\text{C}$ и $50\pm 1^\circ\text{C}$

Исследования испарения проводили 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 использовали для изучения морфологии твердого тела кристаллических форм образцов после испарения при $25\pm 1^\circ\text{C}$ и $50\pm 1^\circ\text{C}$. Результаты представлены в Табл. 10 ($25\pm 1^\circ\text{C}$) и Табл. 11 ($50\pm 1^\circ\text{C}$).

Таблица 10: Идентификация кристаллических форм на основе испарения при $25\pm 1^\circ\text{C}$

Растворитель	Твердотельная форма
н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	I
Хлороформ	Аморфная
Дихлорметан	Аморфная+форма I

Растворитель	Твердотельная форма
DMF	Н/Д
Метанол	Аморфная
2-Метоксиэтанол	Форма I+аморфная
EtOH	I
1-Пропанол	Н/Д
Вода	Н/Д
5% воды в ацетоне	Аморфная+форма I
10% воды в ацетоне	Аморфная
5% воды в ацетонитриле	Аморфная
10% воды в ацетонитриле	Аморфная+форма I

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

Таблица 11: Идентификация кристаллических форм на основе испарения при 50±1 °С

Растворитель	Твердотельная форма
н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	I
Дихлорметан	Аморфная
DMF	Аморфная+форма I
1,4-Диоксан	Н/Д
Метанол	Аморфная
2-Метоксиэтанол	Аморфная+форма I
DMCO	Аморфная
EtOH	Н/Д
1-Пропанол	Аморфная+форма I
Изопропиловый спирт	Н/Д
Вода	Аморфная
5% воды в ацетоне	Н/Д
10% воды в ацетоне	Аморфная
5% воды в ацетонитриле	Аморфная
10% воды в ацетонитриле	Аморфная

н.д.: не доступно. Прозрачный эфирный раствор или количество осадка слишком мало для анализа с помощью XRPD.

Пример 8. Добавление антирастворителя

Насыщенный раствор или почти насыщенный раствор соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 готовили путем добавления формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 к растворителям, указанным в **Табл. 12** соответственно. Добавляли антирастворитель, чтобы вызвать осаждение. В качестве антирастворителей выбирали МТВЕ, толуол, этилацетат, IPAc, ацетонитрил и 1,4-диоксан. Эксперименты, в которых при добавлении антирастворителя не образовывались какие-либо твердые формы в виде частиц, в дальнейшем не изучали, и все твердые формы отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD. Результаты представлены в **Табл. 12**. Добавление смеси метанол/толуол в качестве антирастворителя приводило к получению новой полиморфной формы VII.

Таблица 12. Добавление антирастворителя формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в различных растворителях

Антирастворитель (мл)	Растворитель (мл)	Твердотельная форма
н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	I
МТВЕ (7,0)	DMF (1,3)	Аморфная+форма I
Толулол (7,0)	DMF (1,3)	Аморфная+форма I
1,4-Диоксан (7,0)	DMF (1,3)	Аморфная+форма I
Этилацетат (7,0)	DMF (1,2)	Аморфная+форма I
IPAc (7,0)	DMF (1,3)	Аморфная+форма I
МТВЕ (5,0)	Метанол (1,0)	Аморфная+форма I
IPAc (5,0)	Метанол (1,0)	Аморфная+форма I
Этилацетат (6,0)	Метанол (1,0)	I
Толулол (6,0)	Метанол (1,0) После перемешивания в течение 40 мин. получают суспензию	VII
МТВЕ (6,5)	2-Метоксиэтанол (1,3)	Аморфная+форма I
Толулол (7,0)	2-Метоксиэтанол (1,0)	Аморфная+форма I
IPAc (5,0)	2-Метоксиэтанол (0,6)	Аморфная
1,4-Диоксан (7,0)	2-Метоксиэтанол (1,6)	Аморфная+форма I
THF (7,0)	Вода (1,5)	Н/Д
Ацетон (7,0)	Вода (1,5)	Н/Д
ACN (7,0)	Вода (1,5)	Н/Д

МТВЕ (10,0)	10% смесь вода/ацетон (2,0)	Н/Д
РАс (7,0)	10% смесь вода/ацетон (1,8)	Аморфная
Этилацетат (8,0)	10% смесь вода/ацетон (2,0)	Н/Д
Толуол (7,0 мл)	10% смесь вода/ацетон (2,0)	Н/Д
1,4-Диоксан (7,5 мл)	10% смесь вода/ацетон (2,0)	Н/Д
МТВЕ (7,0)	10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	Н/Д
РАс (7,0)	10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	Аморфная
Этилацетат (7,0)	10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	Аморфная
1,4-Диоксан (7,0 мл)	10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	Н/Д
Толуол (7,0 мл)	10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	Н/Д

н.д.: не доступно. Прозрачный эфирный раствор или количество осадка слишком мало для анализа с помощью XRPD.

Пример 9. Обратное добавление

Насыщенные растворы и почти насыщенные растворы формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 готовили в растворителях, перечисленных в Табл. 13, и добавляли к большему объему смешивающегося антирастворителя. В качестве антирастворителей выбирали МТВЕ, 1,4-диоксан, этилацетат, толуол и РАс. Эксперименты, в которых при добавлении к антирастворителю не образовывались какие-либо твердые формы в виде частиц, в дальнейшем не изучали, и все твердые формы отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD.

Обратное добавление метанола/РАс, метанола/этилацетата и метанола/толуола приводило к получению формы VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

Таблица 13. Обратное добавление антирастворителя формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в различных растворителях

Растворитель (мл)	Антирастворитель (мл)	Твердотельная форма
н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	I
DMF (1,4)	МТВЕ (7,5)	Аморфная+форма I
DMF (1,3)	Толуол (7,0)	Аморфная+форма I

Растворитель (мл)	Антирастворитель (мл)	Твердотельная форма
DMF (1,2)	Этилацетат (7,0)	Аморфная+форма I
DMF (1,3)	1,4-Диоксан (7,0)	Аморфная+форма I
DMF (1,2)	IPAc (7,0)	Аморфная+форма I
Метанол (1,0)	MTBE (5,0)	Аморфная
Метанол (1,0)	IPAc (5,0)	VIII
Метанол (1,0)	Этилацетат (6,0)	VIII
Метанол (1,0)	Толулол (6,0)	VIII
2-Метоксиэтанол (1,3)	MTBE (7,0)	Аморфная
2-Метоксиэтанол (1,3)	Толулол (7,0)	Аморфная+форма I
2-Метоксиэтанол (1,3)	IPAc (6,5)	Аморфная
2-Метоксиэтанол (1,5)	1,4-Диоксан (7,0)	Аморфная+форма I
Вода (1,5)	THF (7,0)	Н/Д
Вода (1,5)	Ацетон (7,0)	Н/Д
Вода (1,5)	ACN (7,0)	Н/Д
Вода (1,5)	ACN (7,0)	Н/Д
10% смесь вода/ацетон (2,0)	MTBE (7,0)	Н/Д
10% смесь вода/ацетон (2,0)	IPAc (7,0)	Аморфная
10% смесь вода/ацетон (2,0)	Этилацетат (7,0)	Аморфная
10% смесь вода/ацетон (2,0)	1,4-Диоксан (7,0)	Н/Д
10% смесь вода/ацетон (2,0)	Толулол (7,0)	Н/Д
10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	Толулол (7,0)	Н/Д
10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	MTBE (7,0)	Н/Д
10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	IPAc (7,0)	Аморфная
10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	Этилацетат (7,0)	Аморфная
10% смесь вода/ацетонитрил (2,0)	1,4-Диоксан (7,0)	Аморфная

н.д.: не доступно. Прозрачный эфирный раствор или количество осадка слишком мало для анализа с помощью XRPD.

Пример 10. Гашение насыщенного раствора

Насыщенные и почти насыщенные растворы формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1, приготовленные при температуре приблизительно 25 °С, гасили до приблизительно -20°С для индукции осаждения форм с более высокой энергией. Типичные растворители в Табл. 14 выбирали на основании данных о растворимости, определенных при 25 °С. Гашение насыщенным метанольным раствором приводило к получению формы III.

Таблица 8. Результаты для формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 на основании гашения

Растворитель	Форма
н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	I
DMF	Н/Д
Метанол	III
2-Метоксиэтанол	Н/Д
Вода	Н/Д
10% смесь вода/ацетон	Н/Д
10% смесь вода/ацетонитрил	Н/Д

Пример 11. Кристаллизация насыщенного раствора с циклами нагревания и охлаждения

Этот эксперимент разрабатывали для дальнейшего поиска более стабильной формы, чем форма I. Насыщенные и почти насыщенные растворы формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 готовили при 50°С и медленно охлаждали на бане с использованием бани с программируемой циркуляцией. К прозрачному раствору (8-10 мл) добавляли приблизительно 20-30 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 с получением суспензии. Образовавшуюся суспензию затем нагревали до 50°С в течение 2 часов и затем охлаждали до 5°С в течение 2 часов. Этот процесс повторяли в течение 3 дней, и твердую форму отфильтровывали для дальнейшего анализа. Результаты представлены в Табл. 15. Нагревание и охлаждение соли в метаноле приводило к получению новой формы IX.

Таблица 15: Кристаллизация насыщенного раствора формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 с повторными циклами нагревания и охлаждения

Растворитель	Форма
н.д. (форма I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1)	I
DMF	Клейкая твердая форма

Растворитель	Форма
Метанол	IX
2-Метоксиэтанол	I
<i>n</i> -Бутанол	IV
EtOH	Аморфная+форма I
1-Пропанол	V
Изопропиловый спирт	Аморфная+форма I
Вода	VI
10% смесь вода/ацетон	I
5% смесь вода/ацетонитрил	VII
10% смесь вода/ацетонитрил	VII

Пример 12. Получение формы III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

К приблизительно 2,5 мл насыщенных или мутных растворов формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1, приготовленных в метаноле, добавляли приблизительно 20 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 с последующим перемешиванием при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней, которую отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD в виде формы III соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

Кристалличность формы III соли дихлористоводородной кислоты подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 14, Табл. 16) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 15), что указывало на то, что соль характеризовалась эндотермическим пиком с начальной температурой при $246,7^\circ\text{C}$ и максимумом при $258,3^\circ\text{C}$. TGA формы III соли дихлористоводородной кислоты представлен на Фиг. 16 и демонстрировал приблизительно 1,3% потери веса при температуре до приблизительно 100°C .

Таблица 16. Данные о пиках XRPD для формы III дихлористоводородной кислоты соединения 1

2-Тета	Относительная интенсивность, %
9,2	23,4
11,2	28,9
14,9	100
17,0	92,5
17,9	68,7
19,7	61,2
22,6	23,4
24,4	47,8

25,9	37,3
26,8	25,4
29,8	30,8
36,4	18,9

Пример 13. Получение формы IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

К приблизительно 3 мл насыщенных или мутных растворов формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1, приготовленных в *n*-бутаноле, добавляли приблизительно 25 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 с последующим перемешиванием при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней, которую отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD в виде формы IV соли дихлористоводородной кислоты соединения 1.

Кристалличность формы IV соли дихлористоводородной кислоты подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 17, Табл. 17) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 18), что указывало на то, что соль характеризовалась эндотермическим пиком с начальной температурой при $268,1^\circ\text{C}$ и максимумом при $273,0^\circ\text{C}$. TGA формы IV соли дихлористоводородной кислоты представлен на Фиг. 19 и демонстрировал приблизительно 1,2% потери веса при температуре до приблизительно 100°C . Форму IV соли дихлористоводородной кислоты дополнительно характеризовали с помощью ^1H NMR в качестве канального сольвата *n*-бутанола (Фиг. 20).

Таблица 17. Данные о пиках XRPD для формы IV дихлористоводородной кислоты соединения 1

2-Тета	Относительная интенсивность, %
5,4	100,0
8,8	34,9
10,9	2,7
13,0	3,4
15,1	17,9
16,2	26,4
17,5	59,8
21,9	32,1
26,3	66,0

Пример 14. Получение формы V соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

К приблизительно 3 мл насыщенных или мутных растворов формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1, приготовленных в *n*-пропаноле, добавляли приблизительно 30 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 с

последующим перемешиванием при $25\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 3 дней, которую отфильтровывали и анализировали с помощью XRPD в виде формы V.

Кристалличность формы V соли дихлористоводородной кислоты подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 21, Табл. 18) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 22), что указывало на то, что соль характеризовалась эндотермическим пиком с начальной температурой при $240,6^\circ\text{C}$ и максимумом при $249,1^\circ\text{C}$. TGA формы V соли дихлористоводородной кислоты представлен на Фиг. 23 и демонстрировал приблизительно 0,9% потери веса при температуре до приблизительно 100°C . Форму V соли дихлористоводородной кислоты дополнительно характеризовали с помощью ^1H NMR в виде канального сольвата *n*-пропанола (Фиг. 24).

Таблица 18 Данные о пиках XRPD для формы V дихлористоводородной кислоты соединения 1

2-Тета	Относительная интенсивность, %
5,8	54,4
9,1	100,0
11,0	8,7
11,6	8,4
13,4	69,7
14,8	96,1
16,6	41,8
17,1	44,8
18,1	52,3
19,3	25,4
21,4	28,9
21,8	22,7
23,1	71,8
24,0	27,9
25,3	52,6
26,2	34,6
27,2	80,5
29,5	6,4

Пример 15. Получение формы VI соли монохлористоводородной кислоты соединения 1

К приблизительно 3 мл насыщенного при 50°C раствора формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1, приготовленного в воде, добавляли приблизительно 30 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 с последующим перемешиванием при $50\pm 1^\circ\text{C}$ в течение 2 дней, которую отфильтровывали

и анализировали с помощью XRPD в виде формы VI соли монохлористоводородной кислоты.

Кристалличность формы VI соли монохлористоводородной кислоты подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 25, Табл. 19) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 26), что указывало на то, что соль характеризуется первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 43,7°C и максимумом при 76,8 °С, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой 244,2°C и максимумом при 250,7 °С. TGA формы VI соли монохлористоводородной кислоты представлена на Фиг. 27 и демонстрировал примерно 1,2% потери веса до приблизительно 130 °С. Форму VI соли монохлористоводородной кислоты дополнительно характеризовали с помощью ¹H NMR (Фиг. 28). Элементный анализ показал, что форма VI может представлять собой гидрат монохлорида: рассчитанный для C₄₈H₅₇Cl₃N₈O₆·3H₂O: C, 57,51; H, 6,33; N, 11,18; Cl, 10,61. Обнаруженный: C, 55,41; H, 6,18; N, 10,62; Cl, 9,53. Титрование по методу Карла-Фишера показало, что форма VI содержит приблизительно 9,43% воды.

Таблица 19. Данные о пиках XRPD для формы VI монохлористоводородной кислоты соединения 1

2-Тета	Относительная интенсивность, %
6,4	100
11,1	53,9
12,6	21,6
13,8	98
14,6	39,6
15,7	64,5
16,9	24,3
17,6	46,1
19,0	50,2
19,5	24,1
21,1	14,9
22,8	27,1
24,3	24,1
24,8	64,5
27,0	68,8
28,9	9,4
30,4	25,3
33,6	18,6
40,6	7,6

Пример 16. Получение формы VII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

Примерно 5 мл насыщенных растворов формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в 10% смеси вода/ацетонитрил готовили при 50°C и медленно охлаждали до 25°C на бане с использованием бани с программируемой циркуляцией. 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 72 ч, и твердую форму выделяли центрифугированием и анализировали с помощью XRPD в виде формы VII.

Кристалличность формы VII дихлористоводородной кислоты подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 29, Табл. 20) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 30), что указывало на то, что соль характеризовалась первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 43,5°C и максимумом при 84,6 °C, и первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 260,0°C и максимумом при 274,2 °C. TGA формы VII дихлористоводородной кислоты представлен на Фиг. 31 и демонстрировал приблизительно 2,8% потери веса при температуре до приблизительно 130 °C. Форму VII дихлористоводородной кислоты дополнительно характеризовали с помощью ¹H NMR в виде канального сольвата ацетонитрила (Фиг. 32).

Таблица 20. Данные о пиках XRPD для формы VII дихлористоводородной кислоты соединения 1

2-Тета	Относительная интенсивность, %
5,6	28,1
9,9	46,4
11,5	30,0
14,1	44,8
14,9	40,5
17,0	100,0
18,4	8,3
19,3	17,3
24,4	93,2
26,1	20,5
29,6	8,0

Пример 17. Получение формы VIII соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

К 6 мл толуола добавляли 1 мл насыщенного раствора формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1, полученного в метаноле, с последующим перемешиванием с получением твердой формы, которое фильтровали и анализировали с помощью XRPD в виде формы VIII.

Кристалличность формы VIII дихлористоводородной кислоты подтверждали с

помощью XRPD (Фиг. 33, Табл. 21) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 34), что указывало на то, что соль характеризовалась первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 43,8°C и максимумом при 77,8 °С, и первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 246,1°C и максимумом при 252,9 °С. TGA формы VIII дихлористоводородной кислоты представлен на Фиг. 35 и демонстрировал приблизительно 2,0% потери веса при температуре до приблизительно 100 °С. Форму VIII дихлористоводородной кислоты дополнительно характеризовали с помощью ¹H NMR (Фиг. 36).

Таблица 21. Данные о пиках XRPD для формы VIII дихлористоводородной кислоты соединения 1

2-Тета	Относительная интенсивность, %
6,6	47,6
8,5	1,4
11,2	27,6
13,1	16,7
14,7	16,8
16,7	100,0
18,4	6,5
19,0	15,6
24,1	71,0
26,0	14,2
29,2	5,8

Пример 18. Получение формы IX соли дихлористоводородной кислоты соединения 1

Примерно 5 мл насыщенных растворов формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 в метаноле готовили при 50°C и медленно охлаждали до 25°C на бане с использованием бани с программируемой циркуляцией. 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 72 ч, и твердую форму выделяли центрифугированием и анализировали с помощью XRPD в виде формы IX.

Кристалличность формы IX дихлористоводородной соли подтверждали с помощью XRPD (Фиг. 37, Табл. 22) и дополнительно подтверждали с помощью DSC (Фиг. 38), что указывало на то, что соль характеризовалась первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 43,4°C и максимумом при 63,9 °С, вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 115,7°C и максимумом при 131,7°C, и третьим эндотермическим пиком с начальной температурой при 266,0°C и максимумом при 276,1 °С. TGA формы IX соли дихлористоводородной кислоты представлен на Фиг. 39 и демонстрировал примерно 2,5% потери веса до приблизительно 130 °С.

Таблица 22. Данные о пиках XRPD для формы IX дихлористоводородной кислоты соединения 1

2-Тета	I%
3,8	100
4,9	50,4
6,6	66,7
10,7	71,3
13,1	71,3
15,3	47,3
16,3	62,8
17,5	54,3
19,1	65,9
24,4	40,3
25,0	48,8
26,6	36,4
27,3	62

Пример 19. Взаимосвязь стабильности полиморфов солей дихлористоводородной кислоты соединения 1

Для оценки трансформации твердых форм соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 проводили конкурентные эксперименты с суспензией при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ и $60 \pm 1^\circ\text{C}$ в растворителе 10% смеси вода/ацетон со смесью восьми полиморфов (форма I и форма III - форма IX), как описано в Табл. 23 и Табл. 24.

Таблица 23 Способ проведения конкурентного эксперимента в 10% смеси вода/ацетон при $25 \pm 1^\circ\text{C}$

Действ. №	Действие
1	Добавляли насыщенный раствор формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 (2,5 мл) в 10% смеси вода/ацетон.
2	Добавляли 5,4 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 и перемешивали с получением мутного раствора.
3	Добавляли смесь по приблизительно 5 мг полиморфов соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 (форма III - форма IX). Форма III: (5,2 мг) Форма IV: (5,4 мг) Форма V: (5,1 мг) Форма VI: (5,7 мг) (моно)

	Форма VII: (5,3 мг) Форма VIII: (5,5 мг) Форма IX: (5,1 мг)
4	Перемешивали смесь в течение 2 ч при 25 ± 1 °C: XRPD (Фиг. 40, вторая)
5	Перемешивали смесь в течение 6 ч при 25 ± 1 °C: XRPD (Фиг. 40, третья)
6	Перемешивали смесь в течение 20 ч при 25 ± 1 °C: XRPD (Фиг. 40, сверху)

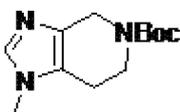
Таблица 24 Способ проведения конкурентного эксперимента в 10% смеси вода/ацетон при 60 ± 1 °C

Действ. №	Действие
1	Добавляли насыщенный раствор формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 (2,5 мл) в 10% смеси вода/ацетон, приготовленный при 60 °C.
2	Добавляли 5 мг формы I соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 и перемешивали с получением мутного раствора.
3	Добавляли смесь по приблизительно 5 мг полиморфов соли дихлористоводородной кислоты соединения 1 (форма III - форма IX). Форма III: (5,0 мг) Форма IV: (5,1 мг) Форма V: (5,3 мг) Форма VI: (5,2 мг) (моно) Форма VII: (5,4 мг) Форма VIII: (5,5 мг) Форма IX: (5,3 мг)
4	Перемешивали в течение 2 ч: XRPD (Фиг. 41, в середине)
5	Перемешивали в течение 20 ч при 60 °C: XRPD (Фиг. 41, сверху)

Смесь семи полиморфов (форма I, III, IV, V, VII, VIII и форма IX) превращали в форму I после перемешивания при $25 \pm$ °C в 10% смеси вода/ацетон в течение 20 часов и при $60 \pm$ °C в течение 2 ч. Эти результаты показывают, что форма I представляет собой наиболее стабильную полиморфную форму из семи полиморфов в 10% смеси вода/ацетон при этих температурах.

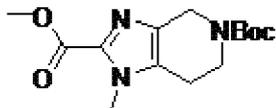
Пример 20. Получение TFA соли соединения 1

Стадия 1: трет-бутил-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]пиридин-5-карбоксилат



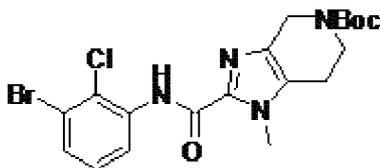
Раствор 1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридина (Accela, кат. № SY032476: 2,0 г, 14,58 ммоль) и (Boc)₂O (3,38 мл, 14,58 ммоль) в дихлорметане (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS рассчитывали для C₁₂H₂₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=238,2; обнаружено 238,2.

Стадия 2: 5-трет-бутил-2-метил-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилат



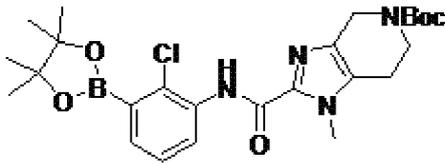
n-Бутиллитий в гексанах (2,5 М, 7,00 мл, 17,49 ммоль) добавляли в холодный (-78°C) раствор трет-бутил-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (стадия 1: 3,46 г, 14,58 ммоль) в тетрагидрофуране (60,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. перед добавлением метилхлорформиата (1,69 мл, 21,87 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин. реакцию смесь затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием 0-80% этилацетатом в гексанах с получением необходимого продукта. LC-MS рассчитывали для C₁₄H₂₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z=296,2; обнаружено 296,3.

Стадия 3: трет-бутил-2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



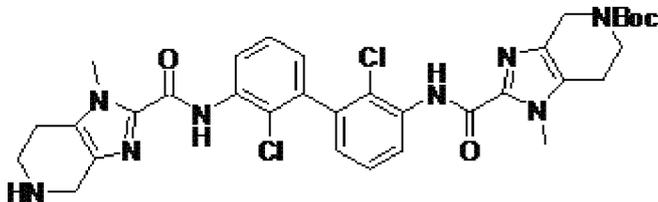
трет-Бутоксид калия в THF (1,0 М, 3,39 мл, 3,39 ммоль) добавляли в раствор 5-трет-бутил-2-метил-1-метил-6,7-дигидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5(4H)-дикарбоксилата (стадия 2: 500 мг, 1,69 ммоль) и 3-бром-2-хлоранилина (350 мг, 1,69 ммоль) в тетрагидрофуране (12,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, реакцию смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием 0-50% этилацетатом в гексанах с получением необходимого продукта. LC-MS рассчитывали для C₁₉H₂₃BrClN₄O₃ (M+H)⁺: m/z=469,1/471,1; обнаружено 469,1/471,1.

Стадия 4: трет-бутил-2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил-2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (стадия 3: 1,0 г, 2,129 ммоль), 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил] (0,649 г, 2,55 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), объединенную с дихлорметаном (1:1) (0,174 г, 0,213 ммоль) и ацетатом калия (0,522 г, 5,32 ммоль) в 1,4-диоксане (24,0 мл), продували азотом и затем перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием 0-30% этилацетатом в гексанах с получением необходимого продукта. LC-MS рассчитывали для $C_{25}H_{35}BClN_4O_5$ (M+H)⁺: m/z=517,2; обнаружено 517,2.

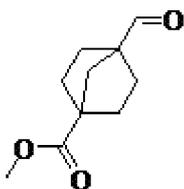
Стадия 5: трет-бутил-2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат



Смесь трет-бутил-2-((3-бром-2-хлорфенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (стадия 3: 900 мг, 1,92 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4,0 мл) и дихлорметане (8,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь вышеуказанного остатка, трет-бутил-2-((2-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (стадия 4: 1188 мг, 2,30 ммоль), карбоната натрия (1015 мг, 9,58 ммоль) и [1,1'-бис(ди-циклогексилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (145 мг, 0,19 ммоль) в 1,4-диоксане (12,0 мл) и воде (6,0 мл) продували азотом и затем перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием 0-10% метанолом в дихлорметане с получением необходимого продукта.

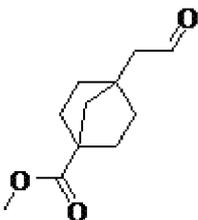
LC-MS, рассчитанная для $C_{33}H_{37}Cl_2N_8O_4$ (M+H)⁺: m/z=679,2; обнаруженная 679,2.

Стадия 6: метил-4-формилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



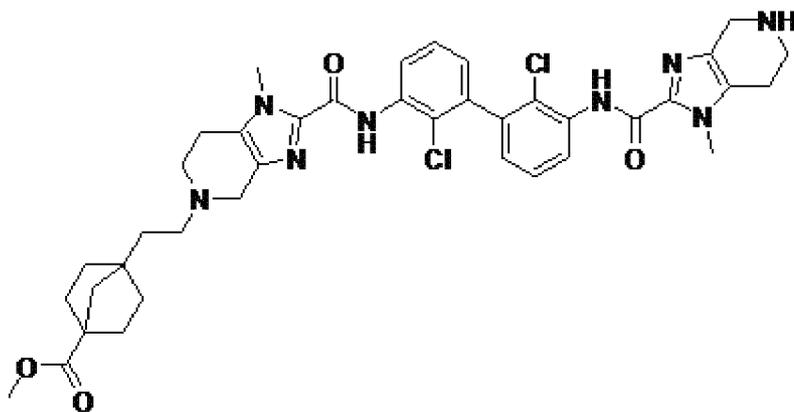
Смесь метил-4-(гидроксиметил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (PharmaBlock, кат. № PBZ3820: 400 мг, 2,17 ммоль) и периодинана Десса-Мартина (1381 мг, 3,26 ммоль) в дихлорметане (12,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили 20% водным раствором $Na_2S_2O_3$ и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7: метил-4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



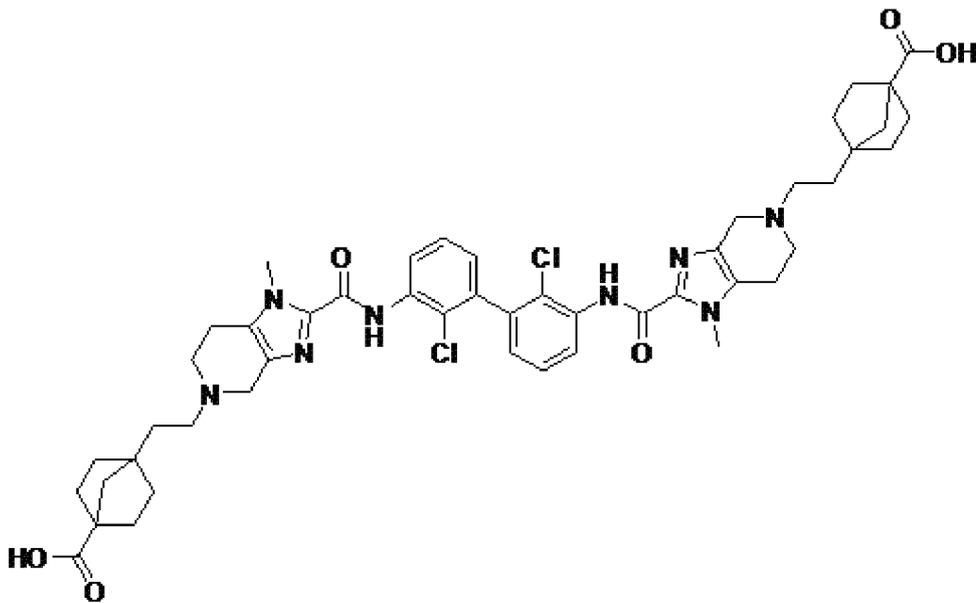
трет-Бутоксид калия в THF (1,0 M, 4,39 мл, 4,39 ммоль) добавляли в суспензию хлор(метоксиметил)трифенилфосфорана (1505 мг, 4,39 ммоль) в тетрагидрофуране (12,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч перед добавлением метил-4-формилбицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (стадия 6: 400 мг, 2,195 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (12,0 мл) и затем обрабатывали с помощью HCl в воде (4,0 M, 11 мл, 43,9 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 8: метил-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-c]тиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-c]тиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат



Метил-4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (стадия 7: 43,3 мг, 0,221 ммоль) добавляли в смесь трет-бутил-2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилата (стадия 5: 100 мг, 0,147 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (94 мг, 0,441 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали дихлорметаном (1,0 мл) и трифторуксусной кислотой (0,5 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием 0-10% метанолом в дихлорметане с получением необходимого продукта. LC-MS, рассчитанная для $\text{C}_{39}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=759,3$; обнаруженная 759,3.

Стадия 9: 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновая кислота) (соединение 1, выделенное в виде соли TFA)



Метил-4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилат (стадия 7: 5,2 мг, 0,026 ммоль) добавляли в смесь метил-4-(2-(2-((2,2'-дихлор-3'-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-карбоксамидо)-[1,1'-бифенил]-3-ил)карбамоил)-1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-5-ил)этил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоксилата (стадия 8: 10 мг, 0,013 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (8,37 мг, 0,039 ммоль) в дихлорметане (0,20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF/MeOH/воде (0,1 мл/0,1 мл/0,05 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (5,5 мг, 0,132 ммоль). После перемешивания при 30°C в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли метанолом и очищали с помощью препаративной HPLC (pH=2, ацетонитрил/вода+TFA) с получением требуемого продукта в виде соли TFA. LC-MS, рассчитанная для $\text{C}_{48}\text{H}_{57}\text{Cl}_2\text{N}_8\text{O}_6$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=911,4$; обнаруженная 911,4. ^1H NMR (600 МГц, DMSO- d_6) δ 12,08 (s, 2H), 9,93 (s, 2H), 8,29 (d, J=8,1 Гц, 2H), 7,51 (t, J=7,9 Гц, 2H), 7,18 (d, J=7,7 Гц, 2H), 4,56-4,44 (m, 2H), 4,30-4,18 (m, 2H), 3,95 (s, 6H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,52-3,20 (m, 6H), 3,14-2,94 (m, 4H), 2,04-1,82 (m, 8H), 1,58-1,48 (m, 8H), 1,46 (s, 4H), 1,42-1,32 (m, 4H).

Разнообразные модификации изобретения, в дополнение к описанным в настоящем документе, 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. Соль, которая представляет собой соль дихлористоводородной кислоты 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты).
2. Соль по п. 1, характеризующаяся формой I.
3. Соль по п. 2, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 7.
4. Соль по п. 2, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 8.
5. Соль по п. 2, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 9.
6. Соль по п. 2, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусов.
7. Соль по п. 2, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусов.
8. Соль по п. 2, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусов.
9. Соль по п. 2, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусов.
10. Соль по п. 2, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,7, 8,5, 9,6, 9,9, 11,8, 12,3, 13,1, 13,4, 13,8, 14,2, 14,5, 15,4, 15,8, 16,8, 17,3 и 17,6 градусах.
11. Соль по п. 2, характеризующаяся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 31,1°C и максимумом при 91,4 °С, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 231,0°C и максимумом при 236,4°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).
12. Соль по п. 1, характеризующаяся формой II.
13. Соль по п. 12, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 11.
14. Соль по п. 12, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 12.
15. Соль по п. 12, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 13.

16. Соль по п. 12, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусов.

17. Соль по п. 12, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусов.

18. Соль по п. 12, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусов.

19. Соль по п. 12, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусов.

20. Соль по п. 12, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 4,6, 6,9, 8,9, 11,2, 11,7, 13,2, 13,9, 14,3, 14,8, 16,0, 16,7, 17,2, 17,9, 25,3 и 25,6 градусах.

21. Соль по п. 12, характеризующаяся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 22,2°C и максимумом при 89,7 °C, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 251,7°C и максимумом при 258,3°C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

22. Соль по п. 1, характеризующаяся формой III.

23. Соль по п. 22, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 14.

24. Соль по п. 22, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 15.

25. Соль по п. 22, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 16.

26. Соль по п. 22, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусов.

27. Соль по п. 22, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусов.

28. Соль по п. 22, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусов.

29. Соль по п. 22, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусов.

30. Соль по п. 22, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 9,2, 11,2, 14,9, 17,0, 17,8, 19,7, 24,4 и 25,9 градусах.

31. Соль по п. 22, характеризующаяся эндотермическим пиком с начальной температурой 247 ± 3 °C и максимумом при 258 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

32. Соль по п. 1, характеризующаяся формой IV.

33. Соль по п. 32, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 17.

34. Соль по п. 32, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 18.

35. Соль по п. 32, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 19.

36. Соль по п. 32, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусов.

37. Соль по п. 32, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусов.

38. Соль по п. 32, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусов.

39. Соль по п. 32, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусов.

40. Соль по п. 32, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,4, 8,8, 10,9, 13,0, 15,1, 16,2, 17,5, 21,9 и 26,3 градусах.

41. Соль по п. 32, характеризующаяся эндотермическим пиком с начальной температурой 268 ± 3 °C и максимумом при 273 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

42. Соль по п. 1, характеризующаяся формой V.

43. Соль по п. 42, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 21.

44. Соль по п. 42, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 22.

45. Соль по п. 42, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 23.

46. Соль по п. 42, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусов.

47. Соль по п. 42, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусов.

48. Соль по п. 42, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусов.

49. Соль по п. 42, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусов.

50. Соль по п. 42, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,8, 9,1, 13,4, 14,8, 16,6, 17,1, 18,1 и 19,3 градусах.

51. Соль по п. 42, характеризующаяся эндотермическим пиком с начальной температурой 241 ± 3 °C и максимумом при 249 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

52. Соль по п. 1, характеризующаяся формой VII.

53. Соль по п. 52, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 29.

54. Соль по п. 52, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 30.

55. Соль по п. 52, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 31.

56. Соль по п. 52, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусов.

57. Соль по п. 52, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусов.

58. Соль по п. 52, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусов.

59. Соль по п. 52, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусов.

60. Соль по п. 52, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,7, 9,9, 11,5, 14,1, 14,9, 17,0 и 24,4 градусах.

61. Соль по п. 52, характеризующаяся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 44 ± 3 °C и максимумом при 85 ± 3 °C, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 260 ± 3 °C и максимумом при 274 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

62. Соль по п. 1, характеризующаяся формой VIII.

63. Соль по п. 62, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 33.

64. Соль по п. 62, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 34.

65. Соль по п. 62, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 35.

66. Соль по п. 62, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусов.

67. Соль по п. 62, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусов.

68. Соль по п. 62, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусов.

69. Соль по п. 62, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусов.

70. Соль по п. 62, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 6,6, 11,2, 13,1, 14,7, 16,7, 19,0 и 24,1 градусах.

71. Соль по п. 62, характеризующаяся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 44 ± 3 °C и максимумом при 78 ± 3 °C, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 246 ± 3 °C и максимумом при 253 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

72. Соль по п. 1, характеризующаяся формой IX.

73. Соль по п. 72, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 37.

74. Соль по п. 72, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 38.

75. Соль по п. 72, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 39.

76. Соль по п. 72, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусов.

77. Соль по п. 72, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусов.

78. Соль по п. 72, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусов.

79. Соль по п. 72, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусов.

80. Соль по п. 72, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 3,8, 6,6, 10,7, 13,1, 15,3, 16,3, 17,5 и 19,1 градусах.

81. Соль по п. 72, характеризующаяся первым эндотермическим пиком с начальной температурой 43 ± 3 °C и максимумом при 64 ± 3 °C, вторым эндотермическим пиком при 116 ± 3 °C и максимумом при 132 ± 3 °C, и третьим эндотермическим пиком при 266 ± 3 °C и максимумом при 276 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

82. Соль, которая представляет собой соль монохлористоводородной кислоты 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты).

83. Соль по п. 82, характеризующаяся формой VI.

84. Соль по п. 83, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 25.

85. Соль по п. 83, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 26.

86. Соль по п. 83, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 27.

87. Соль по п. 83, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусов.

88. Соль по п. 83, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусов.

89. Соль по п. 83, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусов.

90. Соль по п. 83, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусов.

91. Соль по п. 83, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 6,4, 11,1, 12,6, 13,8, 14,6, 15,7, 16,9, 17,6, 19,0 и 19,5 градусах.

92. Соль по п. 83, характеризующаяся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 44 ± 3 °C и максимумом при 77 ± 3 °C, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 244 ± 3 °C и максимумом при 251 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

93. Соль, которая представляет собой динатриевую соль 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты).

94. Соль по п. 93, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 4.

95. Соль по п. 93, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 5.

96. Соль по п. 93, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 6.

97. Соль по п. 93, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусов.

98. Соль по п. 93, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусов.

99. Соль по п. 93, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусов.

100. Соль по п. 93, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусов.

101. Соль по п. 93, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 5,3, 7,1, 10,6, 13,9, 14,3, 16,1 и 17,4 градусах.

102. Соль по п. 93, характеризующаяся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 47 ± 3 °C и максимумом при 108 ± 3 °C, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 258 ± 3 °C и максимумом при 280 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

103. Твердая форма 4,4'-((((2,2'-дихлор-[1,1'-бифенил]-3,3'-диил)бис(азандиил))бис(карбонил))бис(1-метил-1,4,6,7-тетрагидро-5H-имидазо[4,5-с]пиридин-2,5-диил))бис(этан-2,1-диил))бис(бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислоты), причем указанная твердая форма является кристаллической.

104. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся порошковой рентгеновской дифракцией, как по существу изображено на Фиг. 1.

105. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся термограммой DSC, как по существу изображено на Фиг. 2.

106. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся термограммой термогравиметрического анализа (TGA), как по существу изображено на Фиг. 3.

107. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся по меньшей мере одним пиком порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранным из 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусов.

108. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся по меньшей мере двумя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусов.

109. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся по меньшей мере тремя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусов.

110. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся по меньшей мере четырьмя пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса), выбранными из 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусов.

111. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся характерными пиками порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) в пересчете на 2-тета ($\pm 0,2$ градуса) при 6,2, 10,9, 11,3, 12,4, 13,7, 14,5, 15,5, 17,5 и 18,8 градусах.

112. Твердая форма по п. 103, характеризующаяся первым эндотермическим пиком с начальной температурой при 33 ± 3 °C и максимумом при 70 ± 3 °C, и вторым эндотермическим пиком с начальной температурой при 244 ± 3 °C и максимумом при 250 ± 3 °C на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC).

113. Фармацевтическая композиция, содержащая соль по любому из пп. 1-102 или твердую форму по любому из пп. 103-112 и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

114. Твердая лекарственная форма для перорального применения, содержащая фармацевтическую композицию по п. 113.

115. Способ подавления взаимодействия PD-1/PD-L1, причем указанный способ включает введение пациенту соли по любому из пп. 1-102 или твердой формы по любому из пп. 103-112.

116. Способ лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с подавлением взаимодействия PD-1/PD-L1, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соли по любому из пп. 1-102 или твердой формы по любому из пп. 103-112.

117. Способ усиления, стимуляции и/или повышения иммунного ответа у пациента, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом,

терапевтически эффективного количества соли по любому из пп. 1-102 или твердой формы по любому из пп. 103-112.

118. Способ получения соли по п. 1, включающий введение в реакцию указанного соединения 1 по меньшей мере с двумя эквивалентами хлористоводородной кислоты.

119. Способ получения соли по любому из пп. 2-11, включающий:

а) приготовление суспензии соединения 1 и по меньшей мере 2 эквивалентов хлористоводородной кислоты в растворителе, содержащем ацетон;

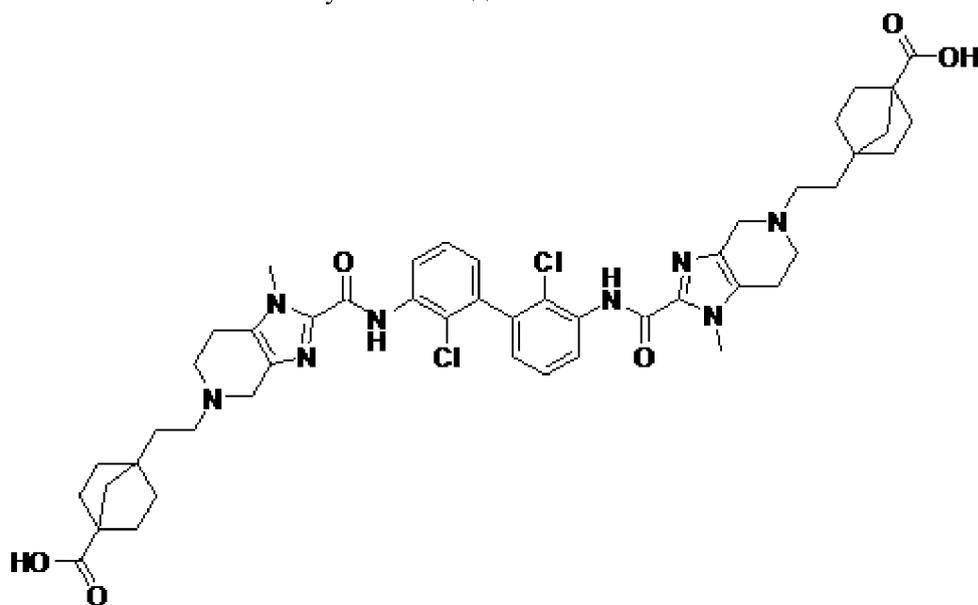
б) нагревание суспензии а) до температуры выше комнатной с образованием прозрачного раствора;

с) охлаждение прозрачного раствора из б) до приблизительно комнатной температуры;

д) добавление растворителя, содержащего ацетон, к смеси из с) с образованием мутного раствора; и

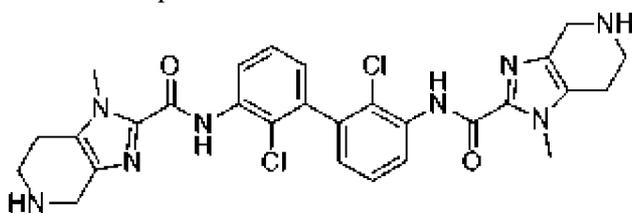
е) фильтрование мутного раствора из д) с получением указанной формы I в виде твердой формы.

120. Способ получения соединения 1:

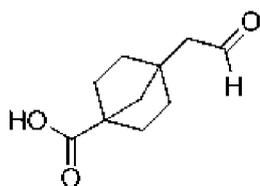


или его соли, включающий:

введение в реакцию соединения 5-6:



с 4-(2-оксоэтил)бицикло[2.2.1]гептан-1-карбоновой кислотой (соединение 5-4):



(соединение 5-4)

в присутствии восстанавливающего средства с образованием указанного соединения 1 или его соли.

121. Способ по п. 120, в котором указанное восстанавливающее средство представляет собой триацетоксиборгидрид натрия.

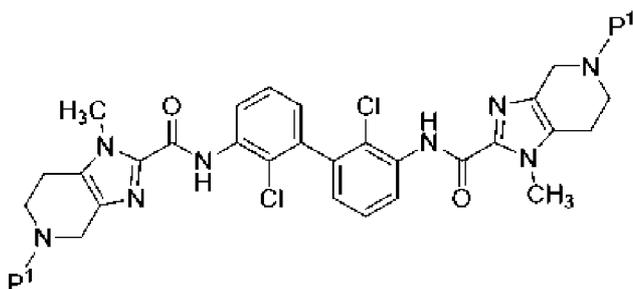
122. Способ по любому из пп. 120-121, причем введение в реакцию проводят в растворителе, который содержит дихлорметан.

123. Способ по любому из пп. 120-121, причем введение в реакцию проводят в растворителе, который не содержит дихлорметан.

124. Способ по любому из пп. 120-121, причем введение в реакцию проводят в растворителе, который содержит ацетонитрил.

125. Способ по любому из пп. 120-124, причем указанное соединение 5-6 получают с помощью способа, включающего:

снятие защиты с соединения 5-3а:

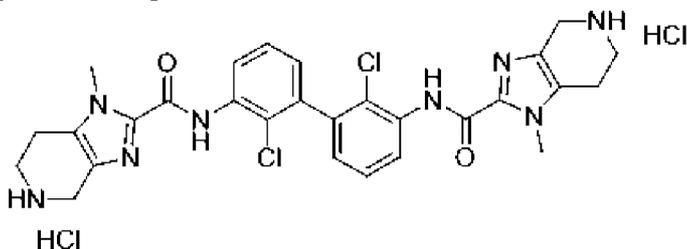


(соединение 5-3а)

с образованием указанного соединения 5-6, при этом P¹ представляет собой защитную группу амина.

126. Способ по п. 125, в котором указанное снятие защиты предусматривает:

введение в реакцию указанного соединения 5-3а с хлористоводородной кислотой в растворителе с образованием соединения 5-5:



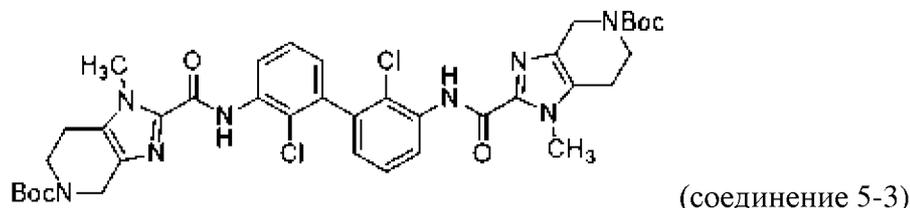
(соединение 5-5); и

нейтрализацию указанного соединения 5-5 основанием с образованием указанного соединения 5-6.

127. Способ по п. 126, в котором указанное основание представляет собой бикарбонат натрия.

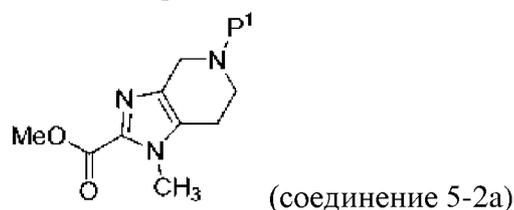
128. Способ по п. 125, в котором указанное снятие защиты предусматривает введение в реакцию соединения 5-3а с хлористоводородной кислотой в растворителе, содержащем метанол, с последующей реакцией с бикарбонатом натрия в растворителе, содержащем воду и THF, с образованием указанного соединения 5-6.

129. Способ по любому из пп. 125-128, причем указанное соединение 5-3а представляет собой соединение 5-3:

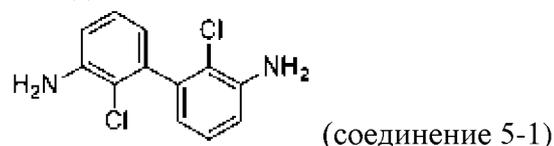


130. Способ по любому из пп. 125-128, причем указанное соединение 5-3а получают с помощью способа, включающего:

введение в реакцию соединения 5-2а:



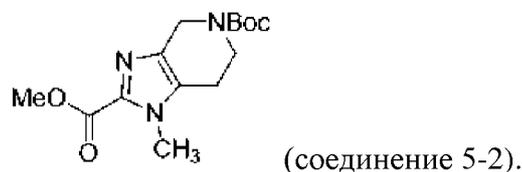
с соединением 5-1:



в присутствии основания в растворителе с образованием указанного соединения 5-3а, при этом P¹ представляет собой защитную группу амина.

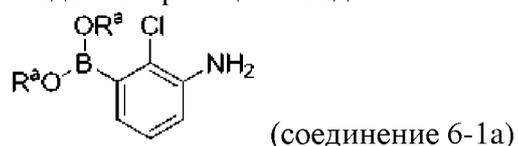
131. Способ по п. 130, в котором введение в реакцию указанного соединения 5-2а с соединением 5-1 проводят в присутствии 2-метилпропан-2-олата калия в растворителе, содержащем THF.

132. Способ по любому из пп. 130-131, причем указанное соединение 5-2а представляет собой соединение 5-2:

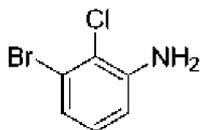


133. Способ по любому из пп. 130-132, причем указанное соединение 5-1 получают с помощью способа, включающего:

введение в реакцию соединения 6-1а:



с соединением 2-3:

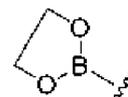


(соединение 2-3)

в присутствии катализатора Сузуки и основания в растворителе с образованием указанного соединения 5-1, при этом:

каждый R^a независимо выбран из H и C_{1-6} алкила; или

каждый R^a вместе с атомами кислорода, к которым они присоединены, и атомом

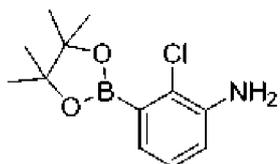


бора, к которому присоединены атомы кислорода, образуют кольцо формулы , которое необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 C_{1-4} алкильными группами.

134. Способ по п. 133, в котором указанный катализатор представляет собой дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладий.

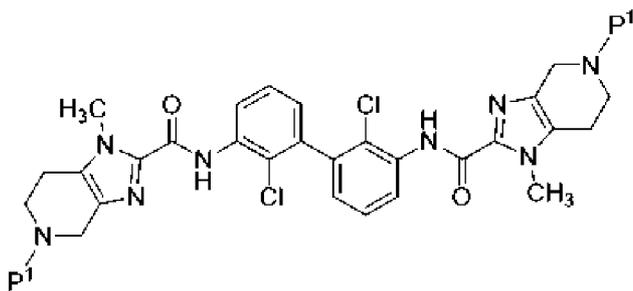
135. Способ по п. 133, в котором введение в реакцию соединения 6-1a и соединения 2-3 проводят в присутствии дихлорбис[ди-трет-бутил(п-диметиламинофенил)фосфино]палладия и ацетата калия в растворителе, содержащем диоксан и воду.

136. Способ по любому из пп. 133-135, в котором указанное соединение 6-1a представляет собой соединение 6-1:

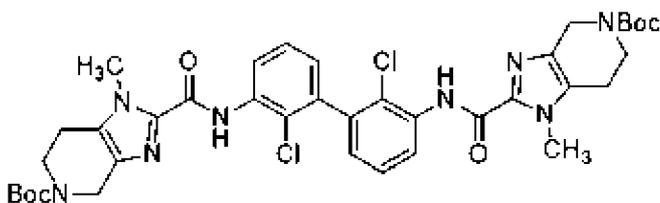


(соединение 6-1).

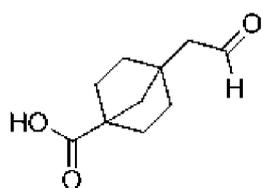
137. Соединение, выбранное из соединения 5-3a, соединения 5-3, соединения 5-4 и соединения 5-1:



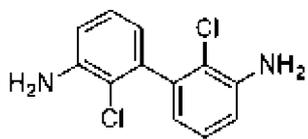
(соединение 5-3a)



(соединение 5-3)



(соединение 5-4)

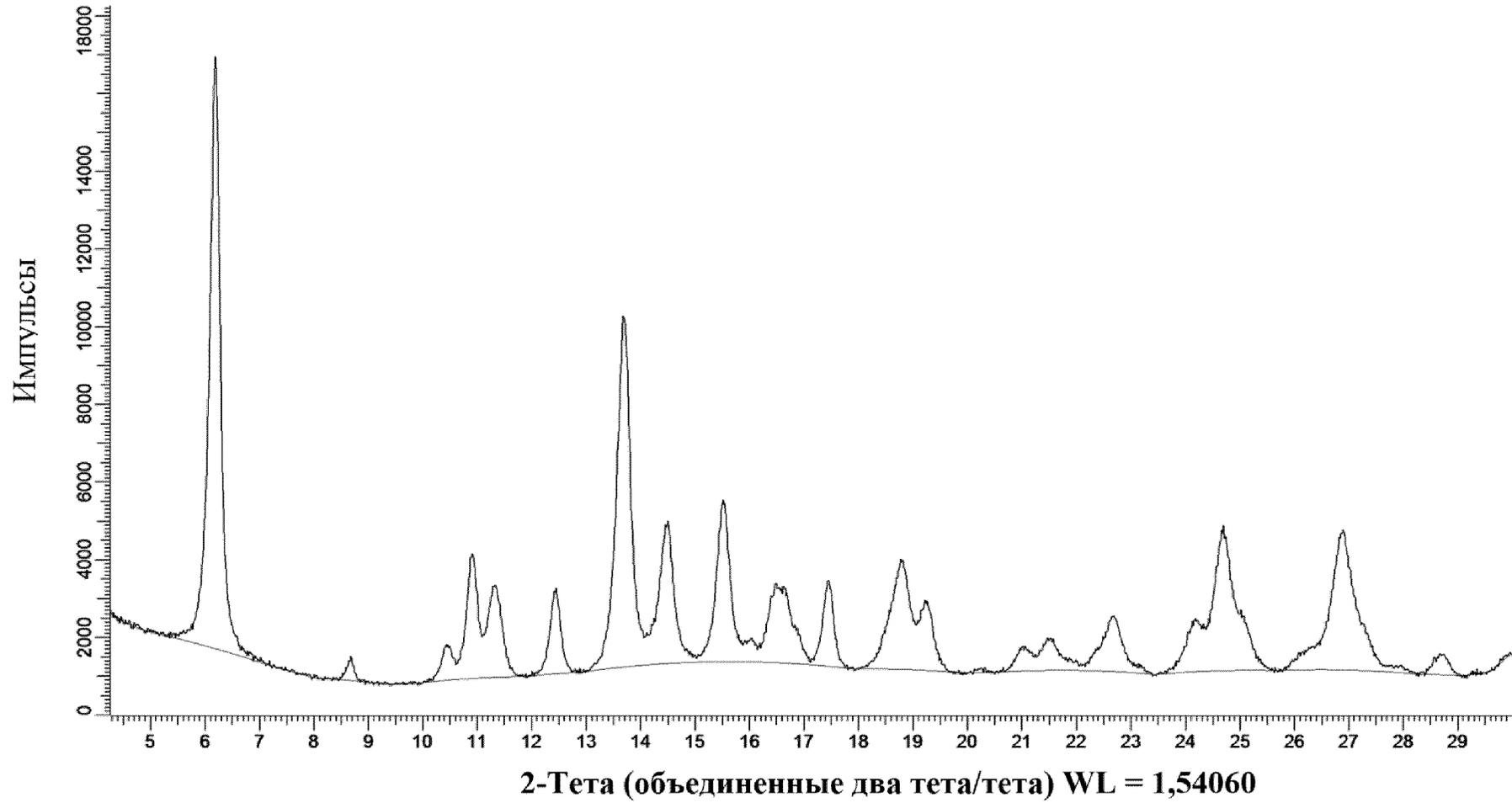


(соединение 5-1)

или их соли.

По доверенности

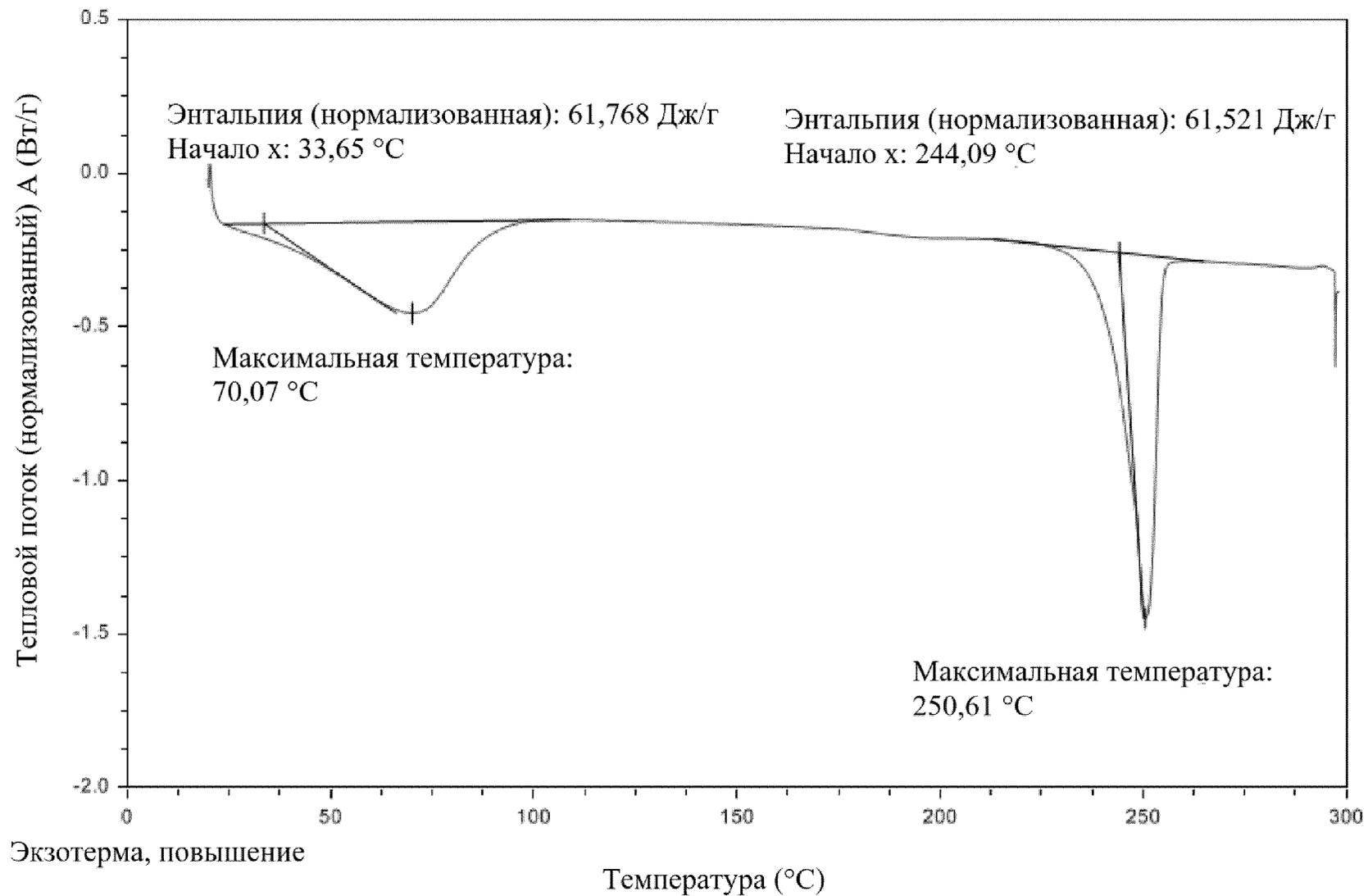
Фиг. 1



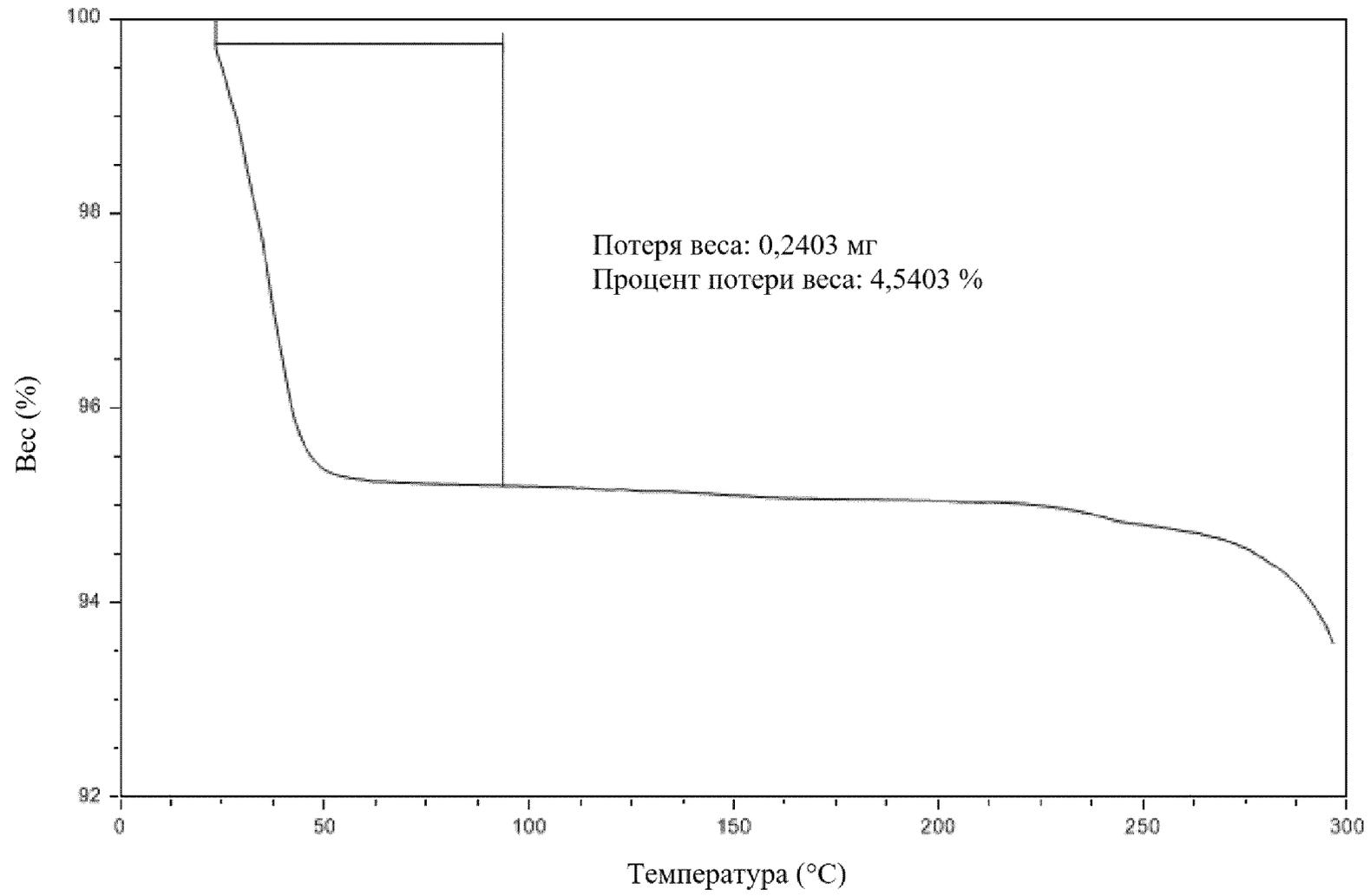
1/41

574234

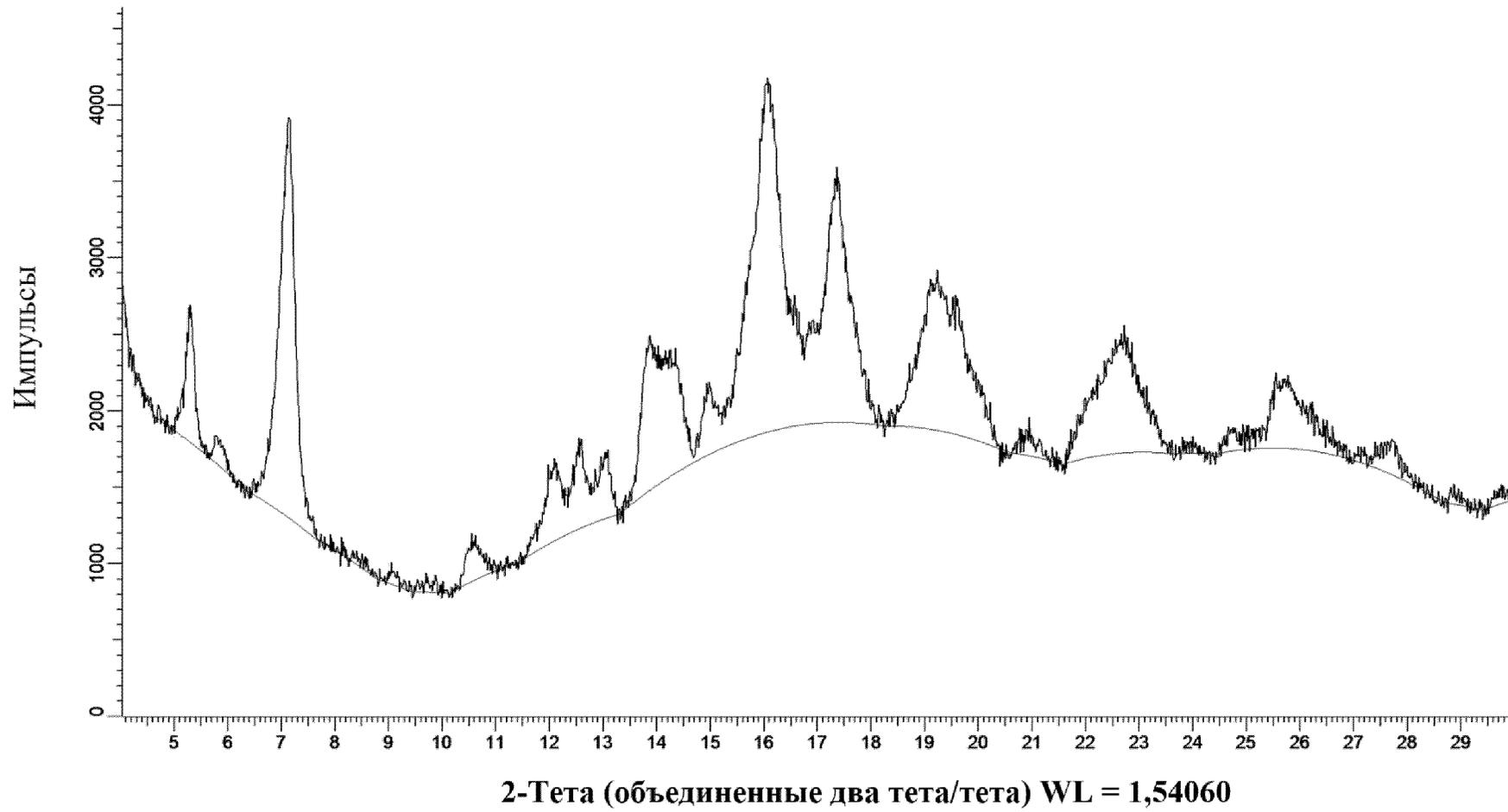
Фиг. 2



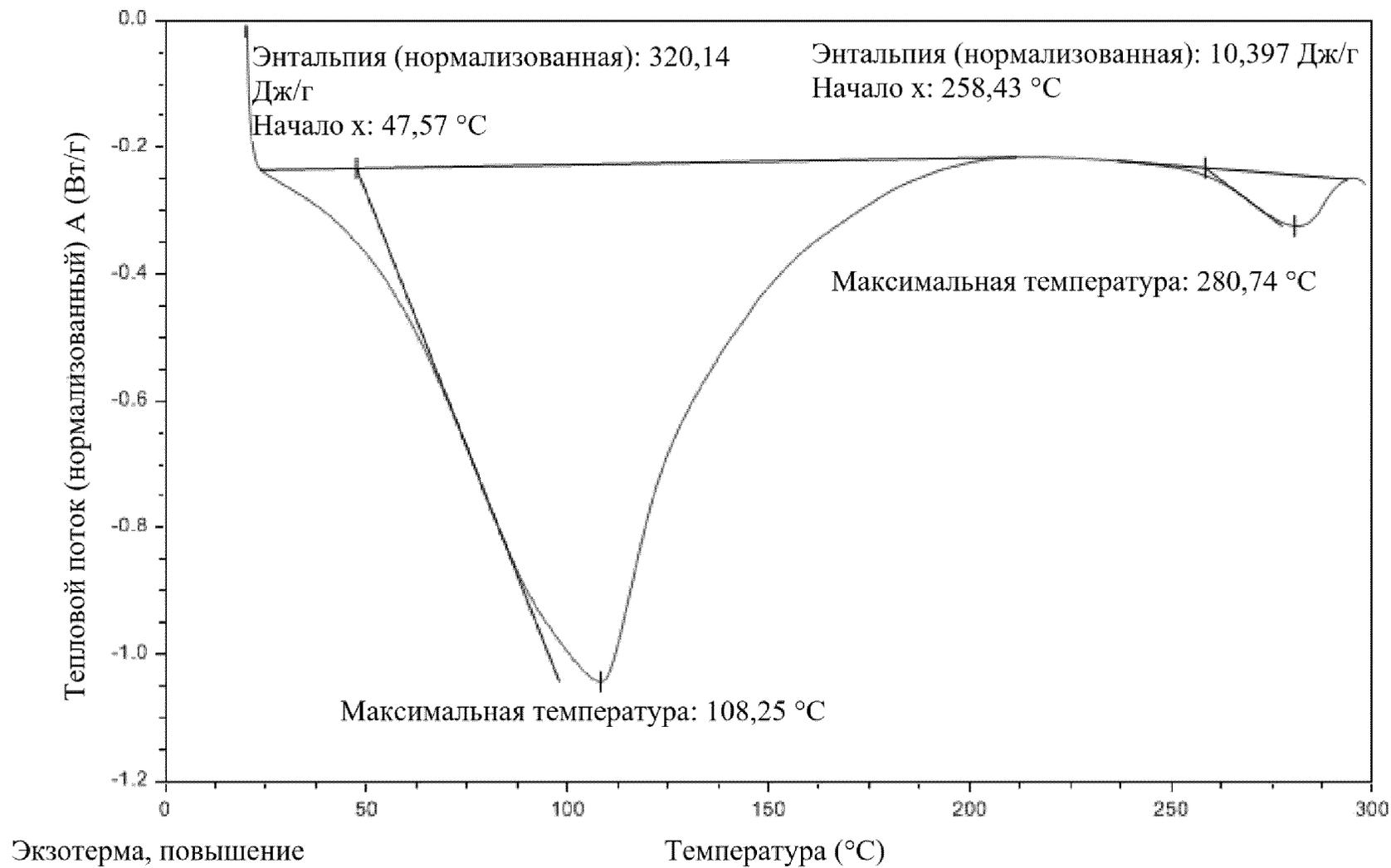
Фиг. 3



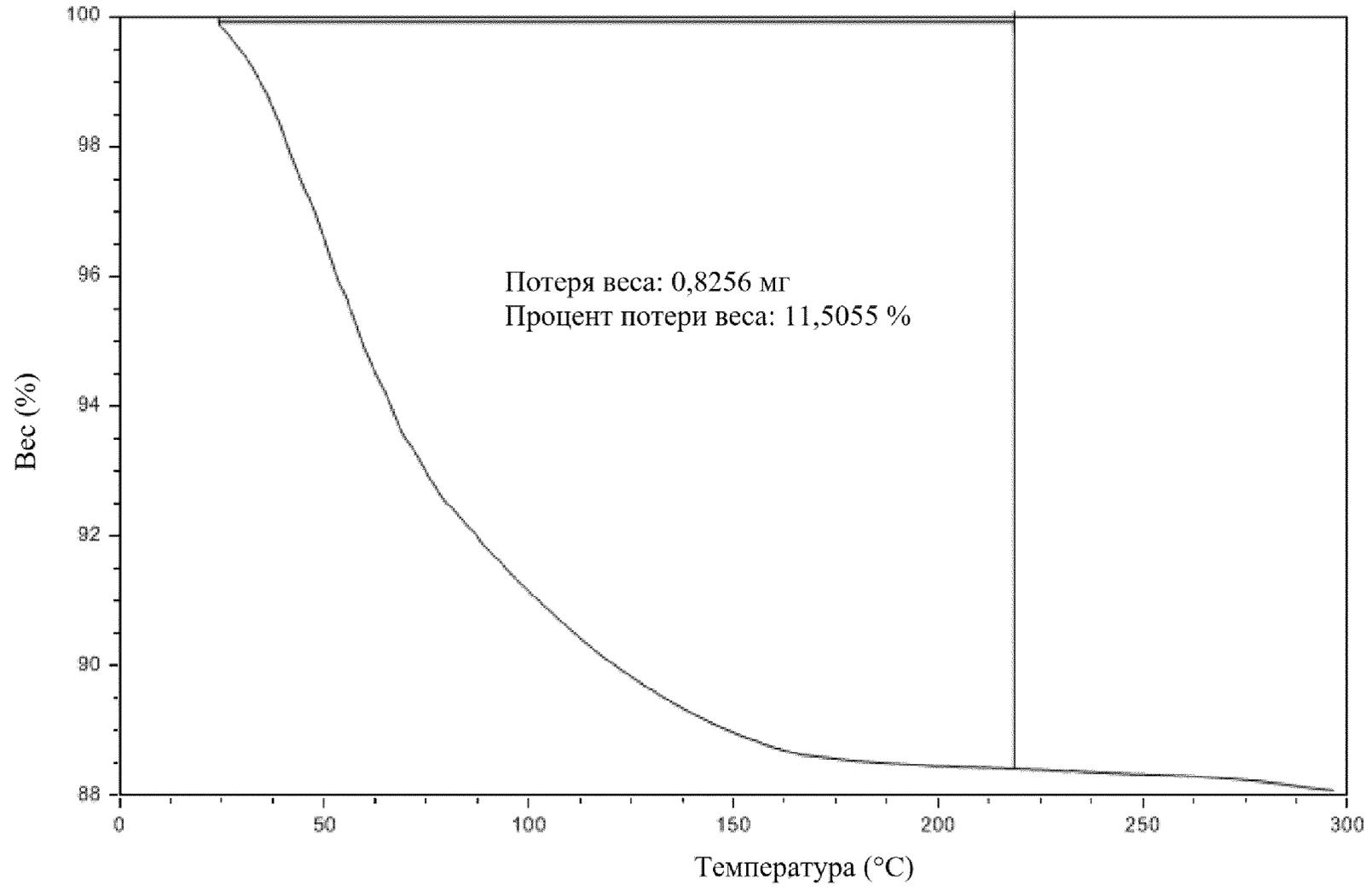
Фиг. 4



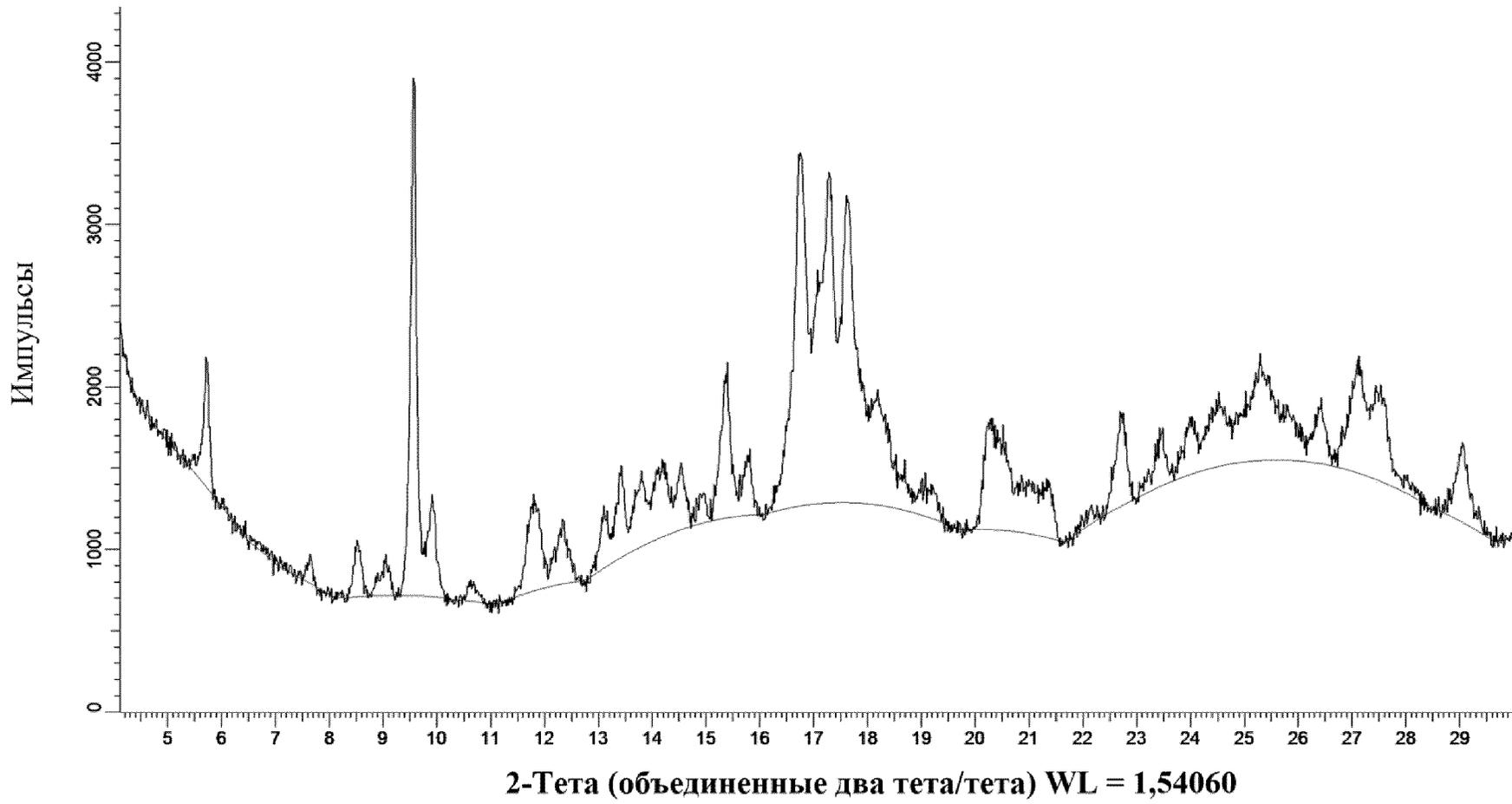
Фиг. 5



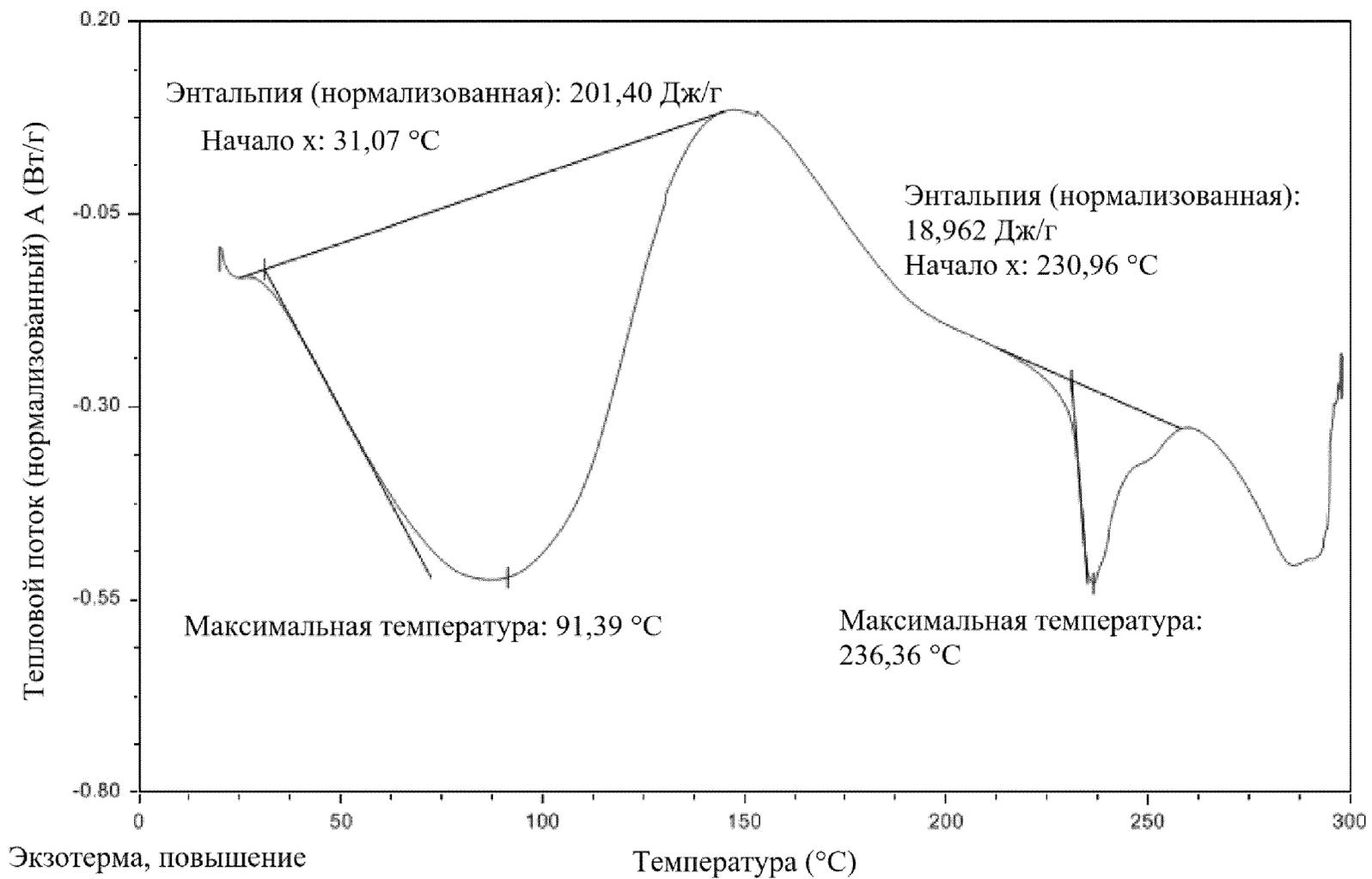
Фиг. 6



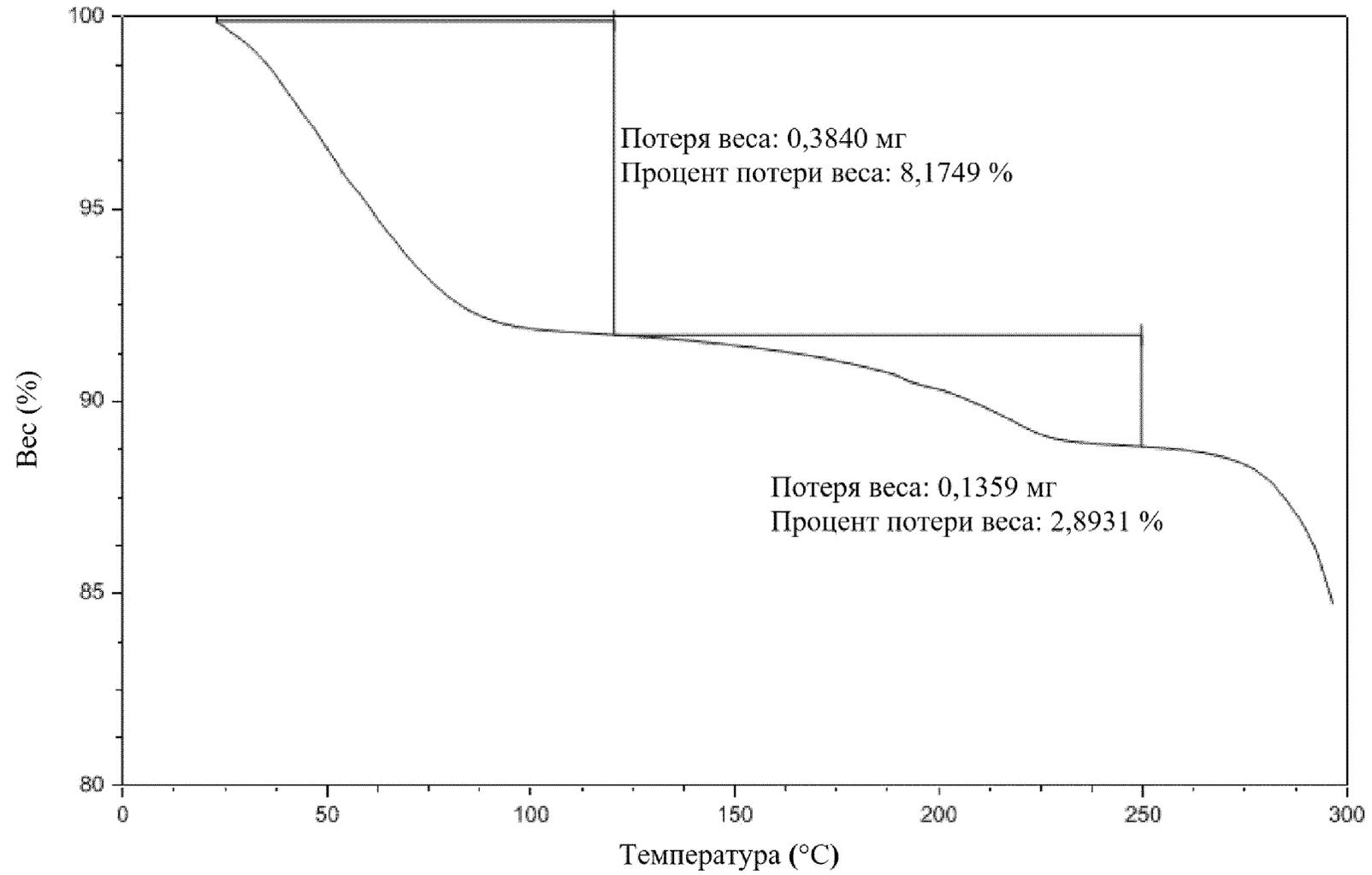
Фиг. 7



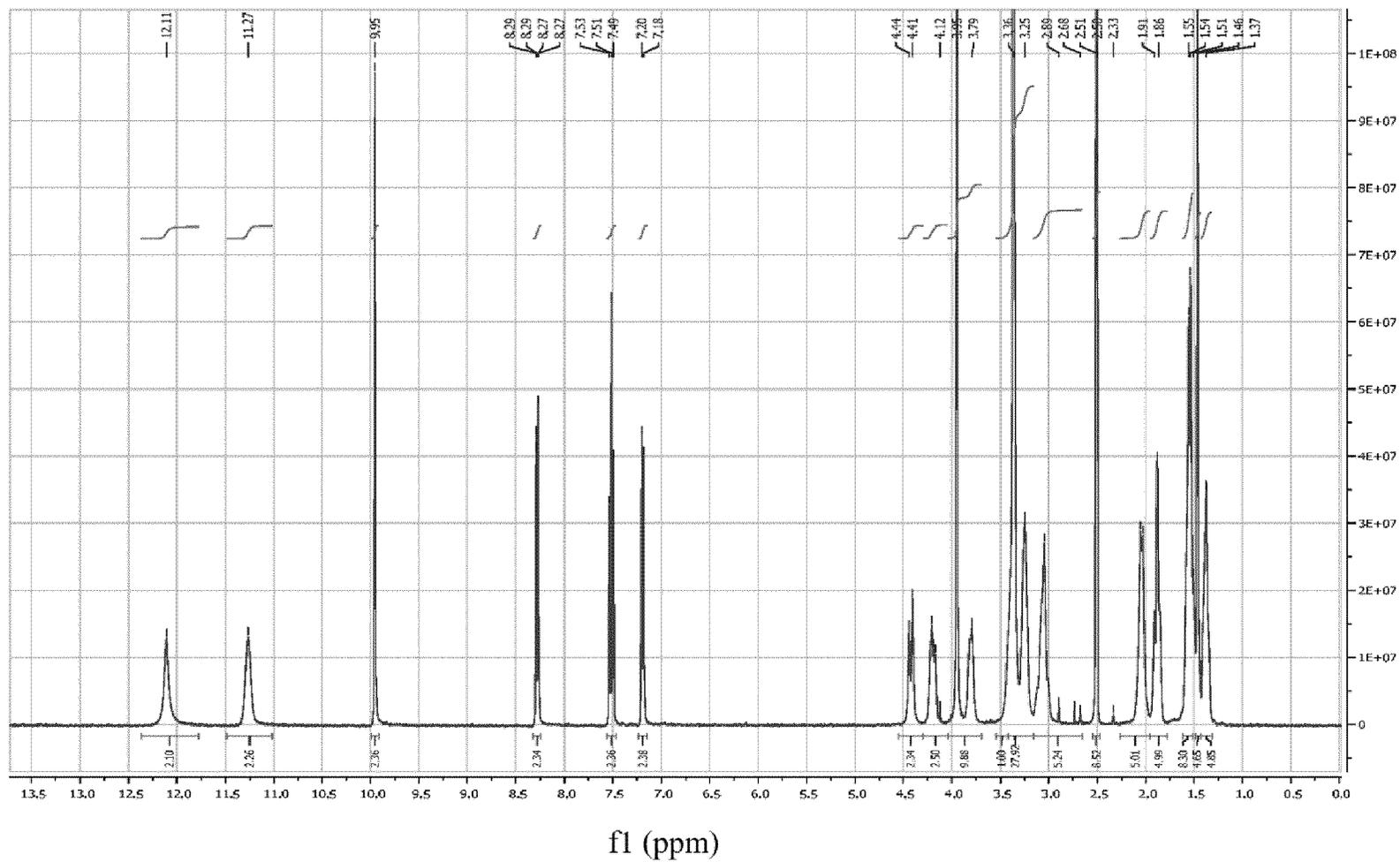
Фиг. 8



Фиг. 9

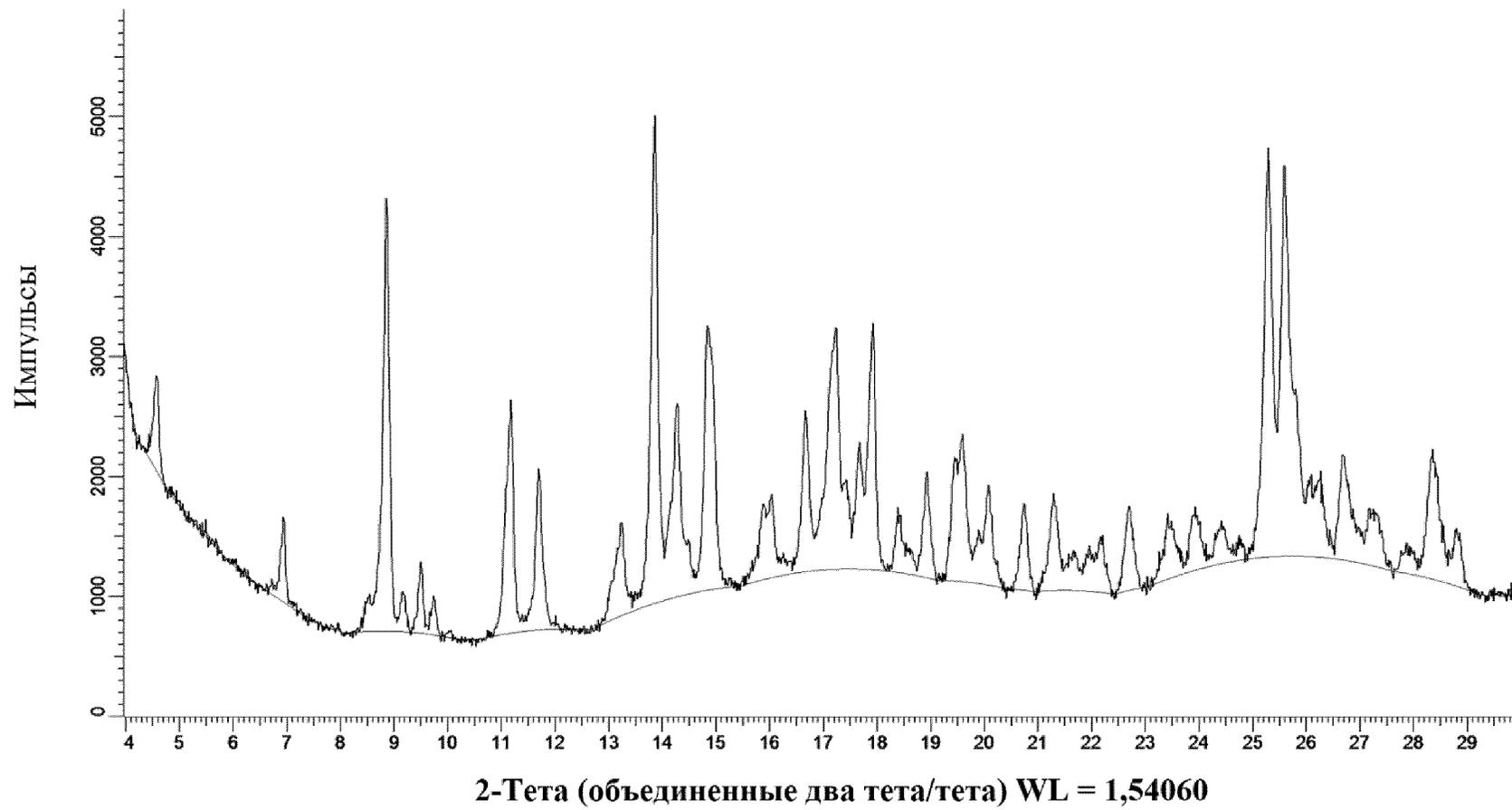


Фиг. 10

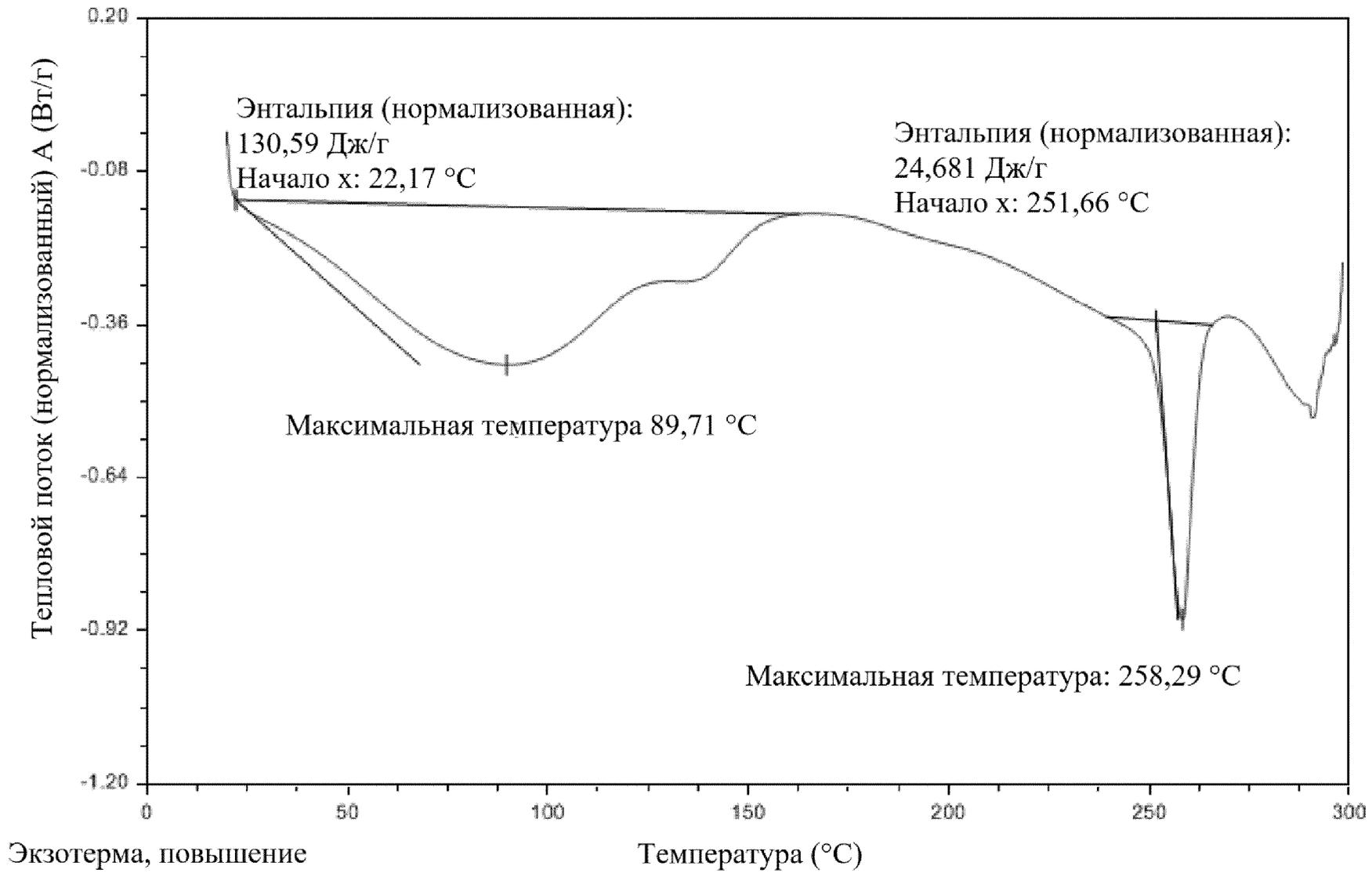


10/41

Фиг. 11

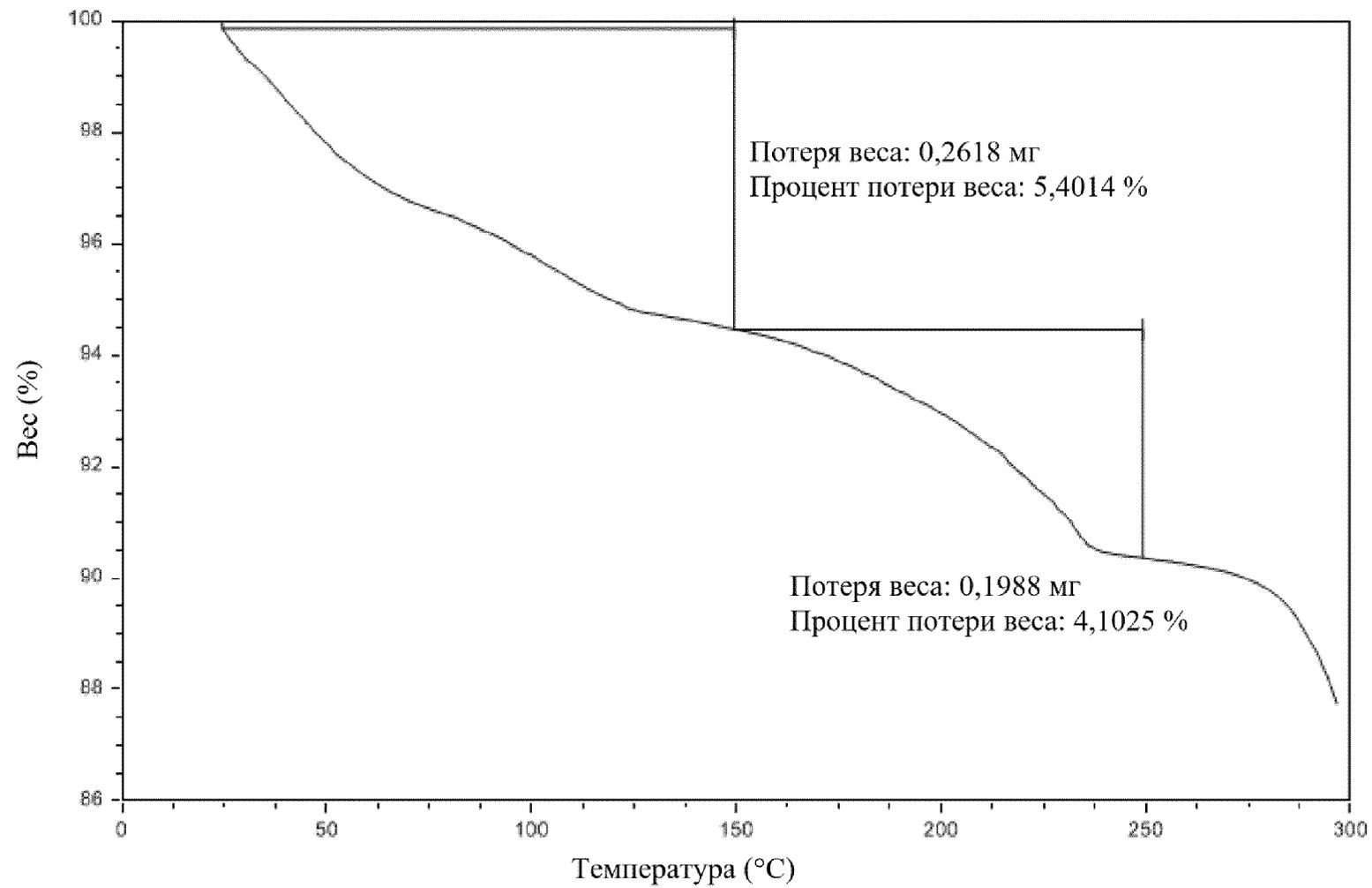


Фиг. 12

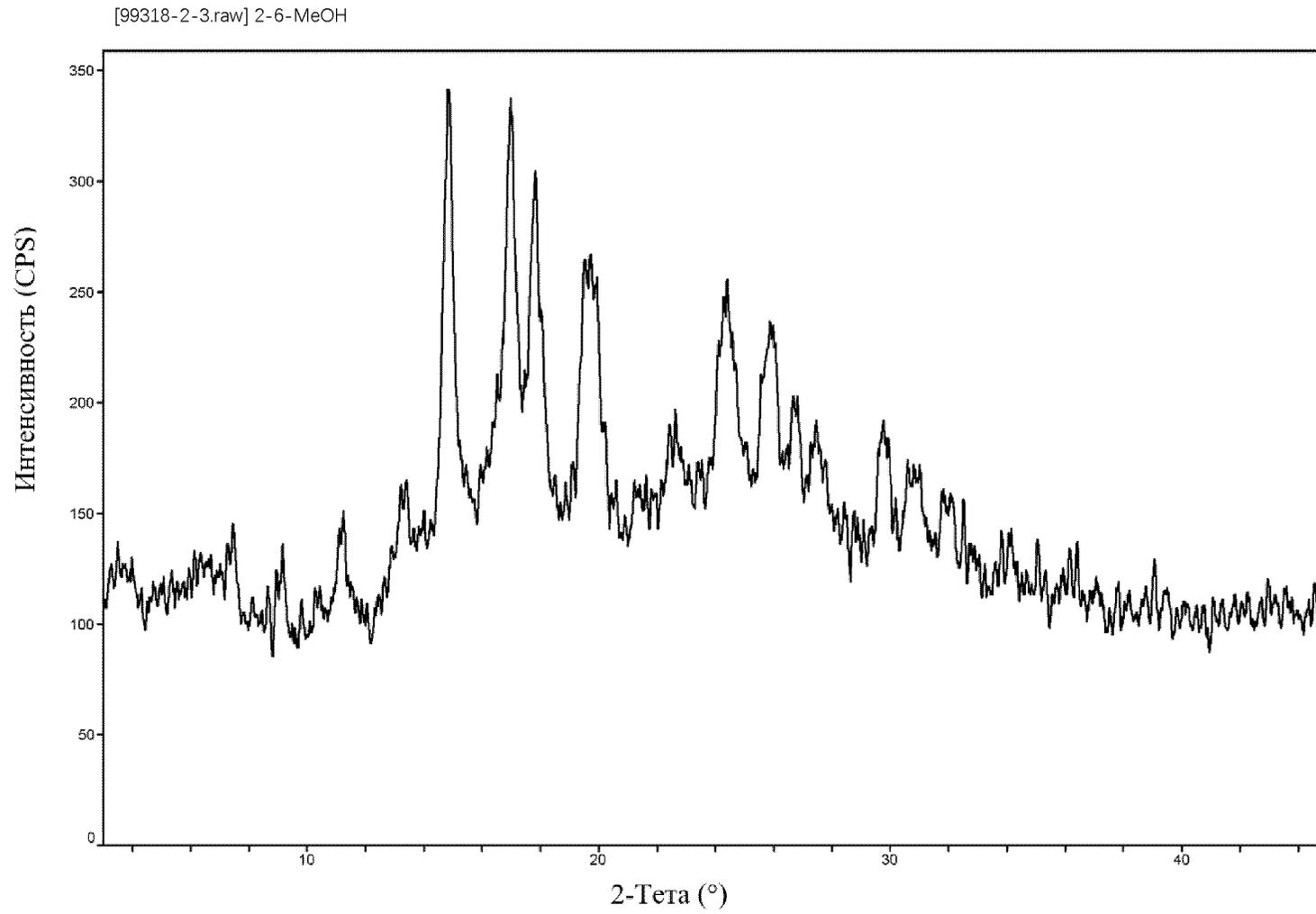


12/41

Фиг. 13

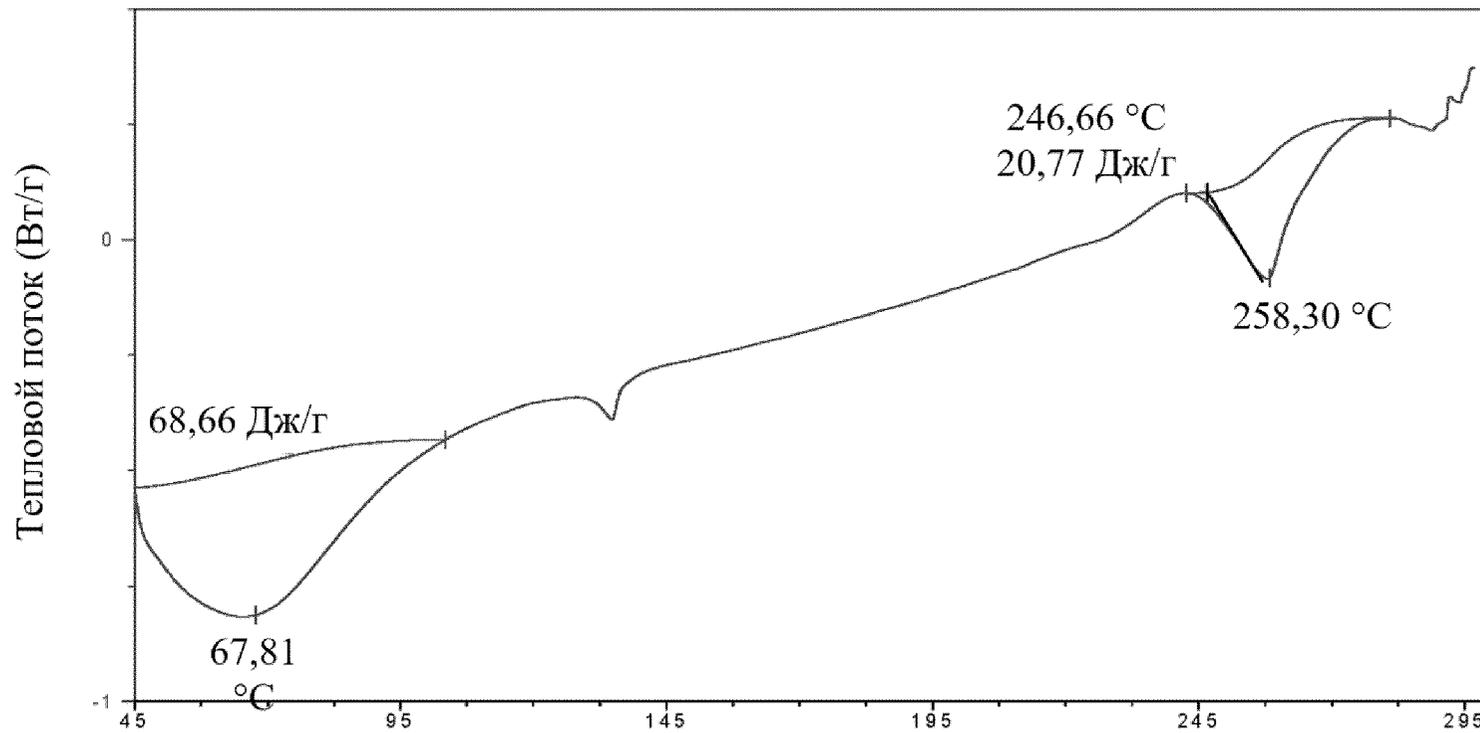


Фиг. 14



Фиг. 15

DSC



Экзотерма, повышение

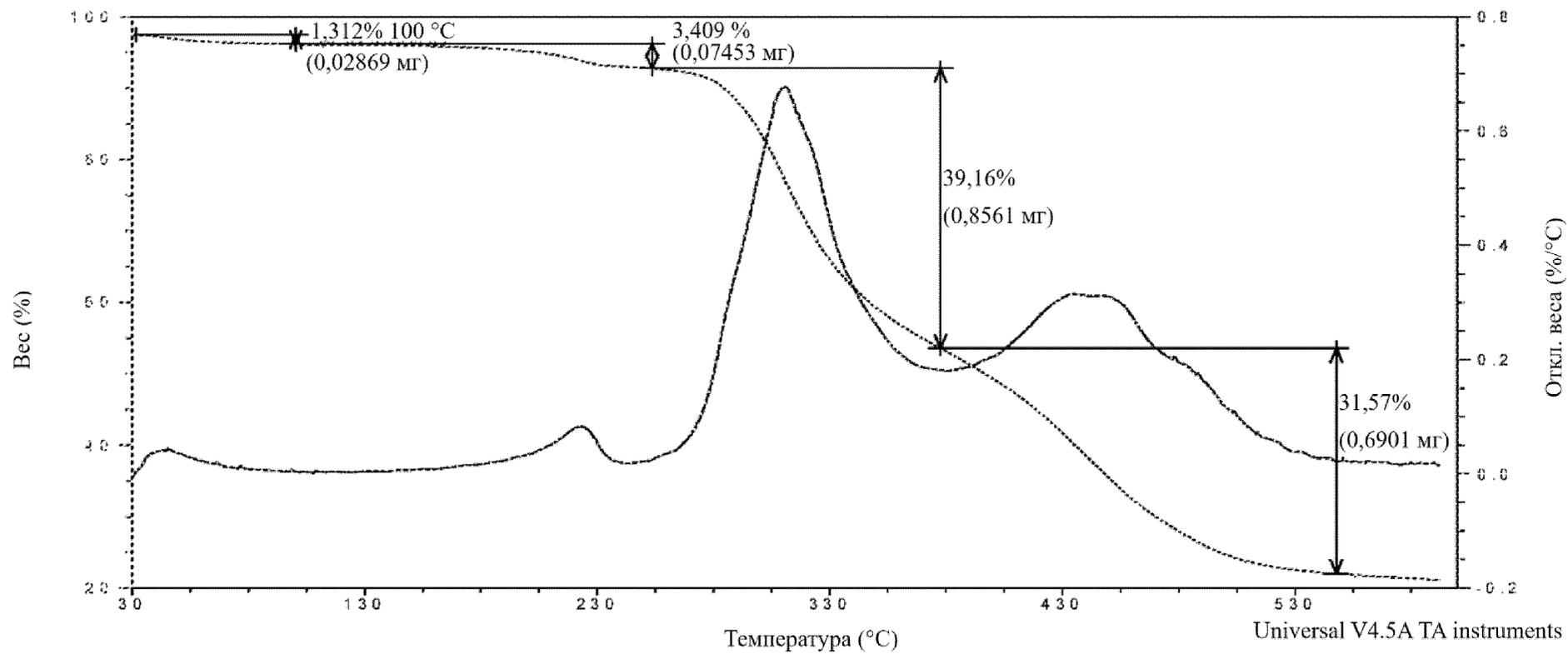
Температура (°C)

Universal V4.5A TA Instruments

15/41

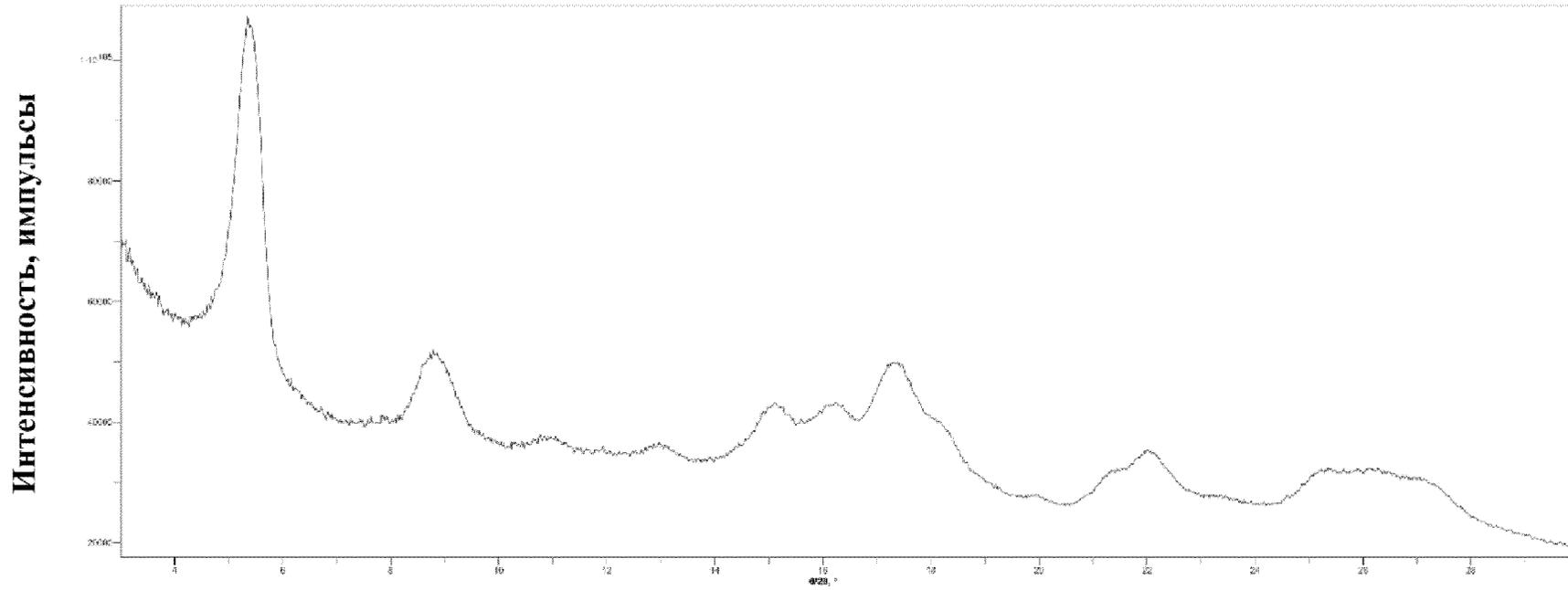
Фиг. 16

T G A



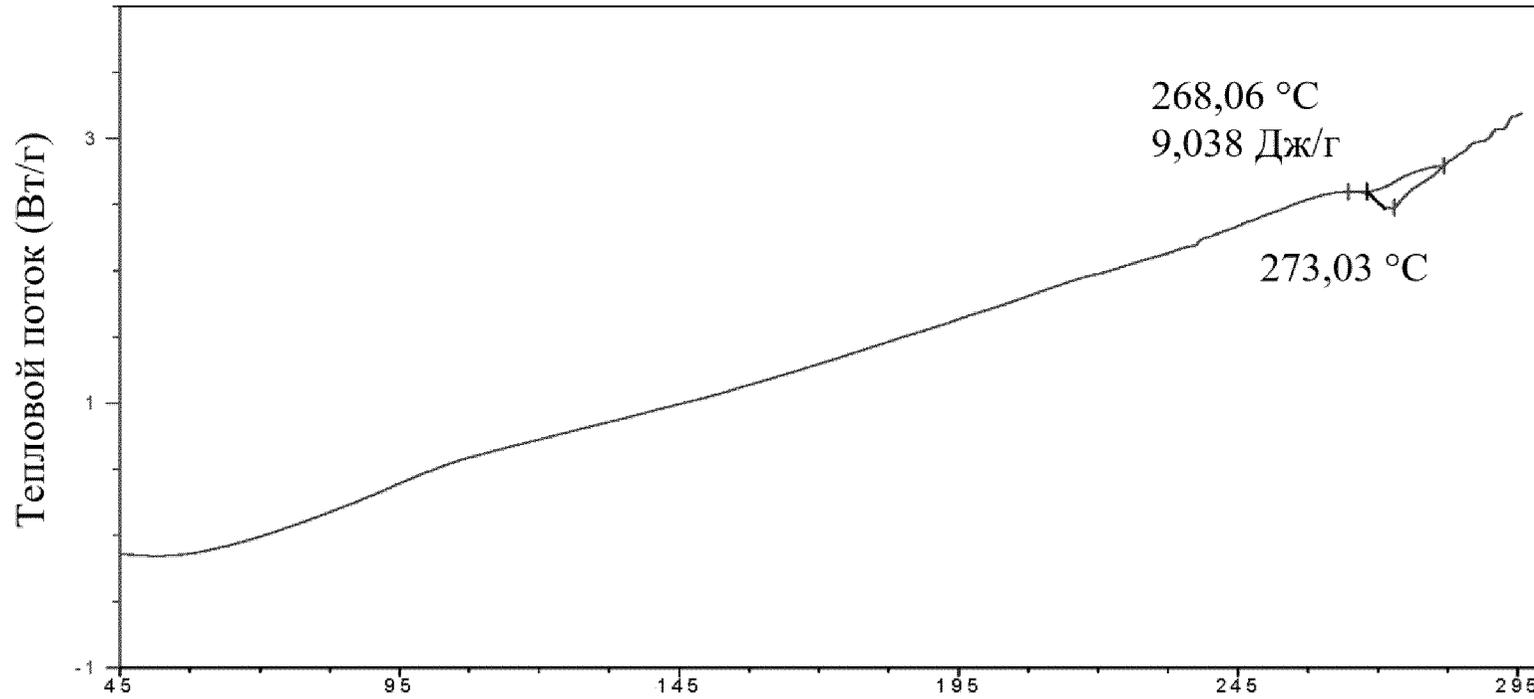
16/41

Фиг. 17



Фиг. 18

DSC



Экзотерма, повышение

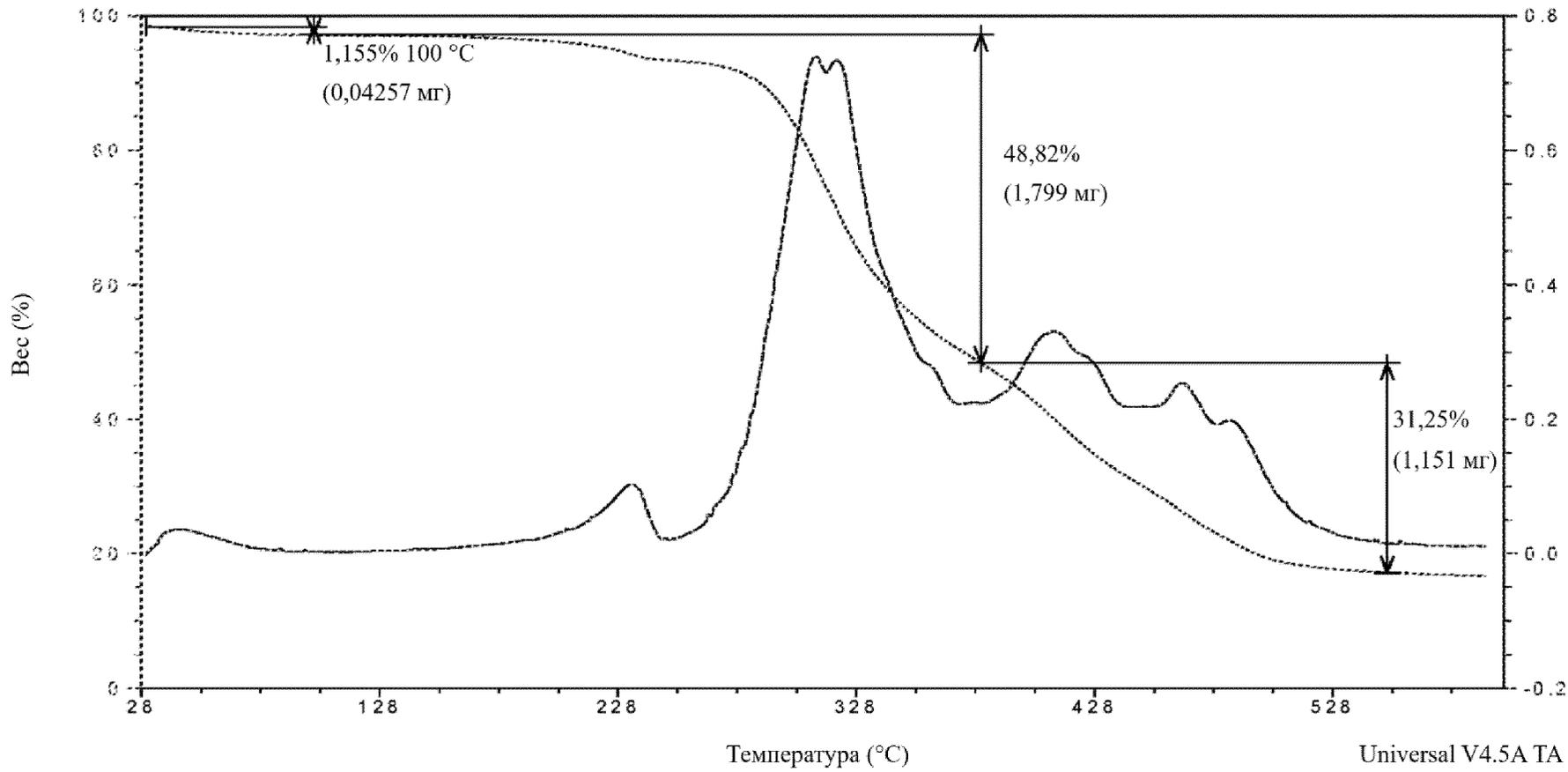
Температура (°C)

Universal V4.5A TA Instruments

18/41

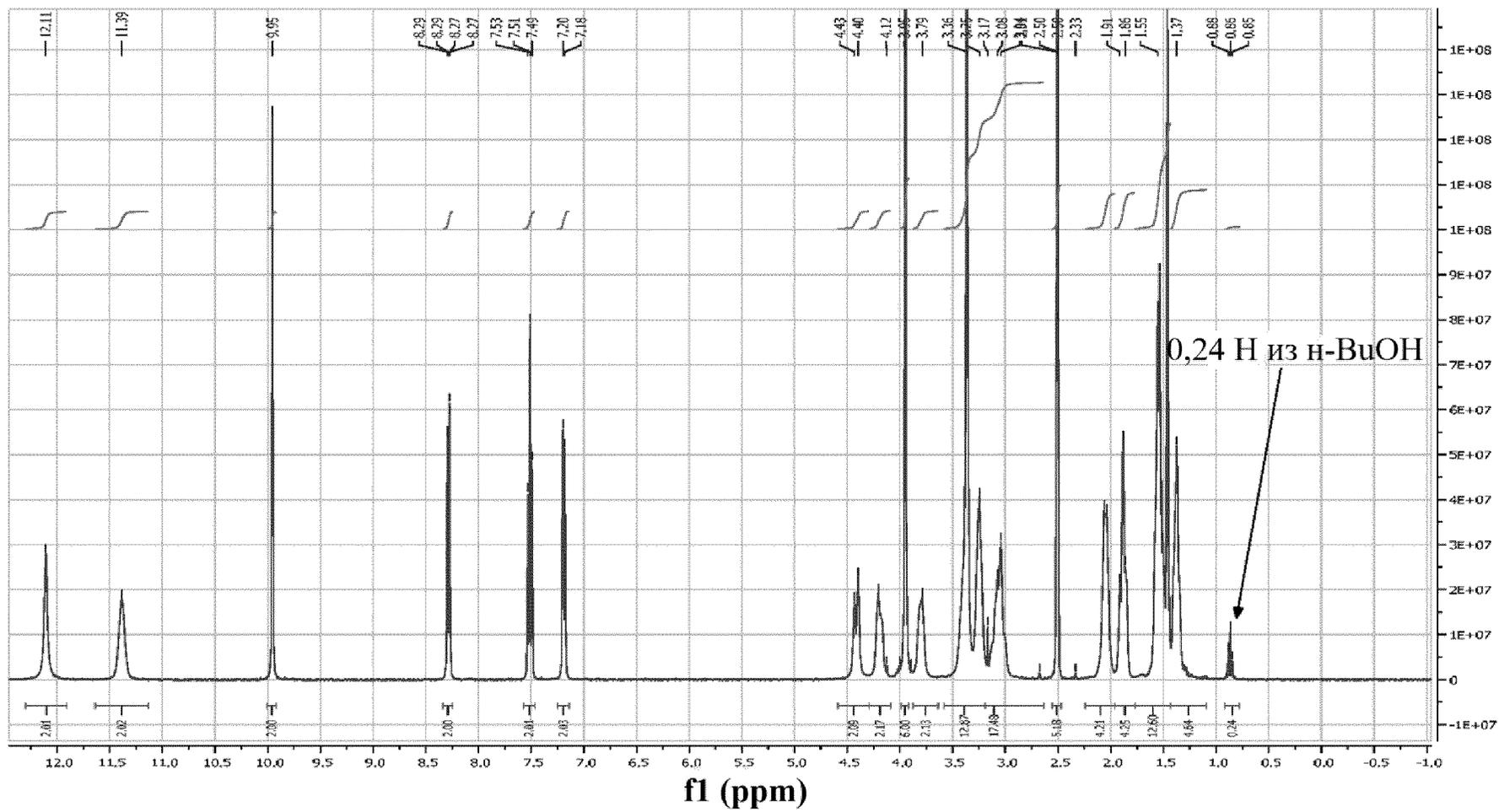
Фиг. 19

TGA



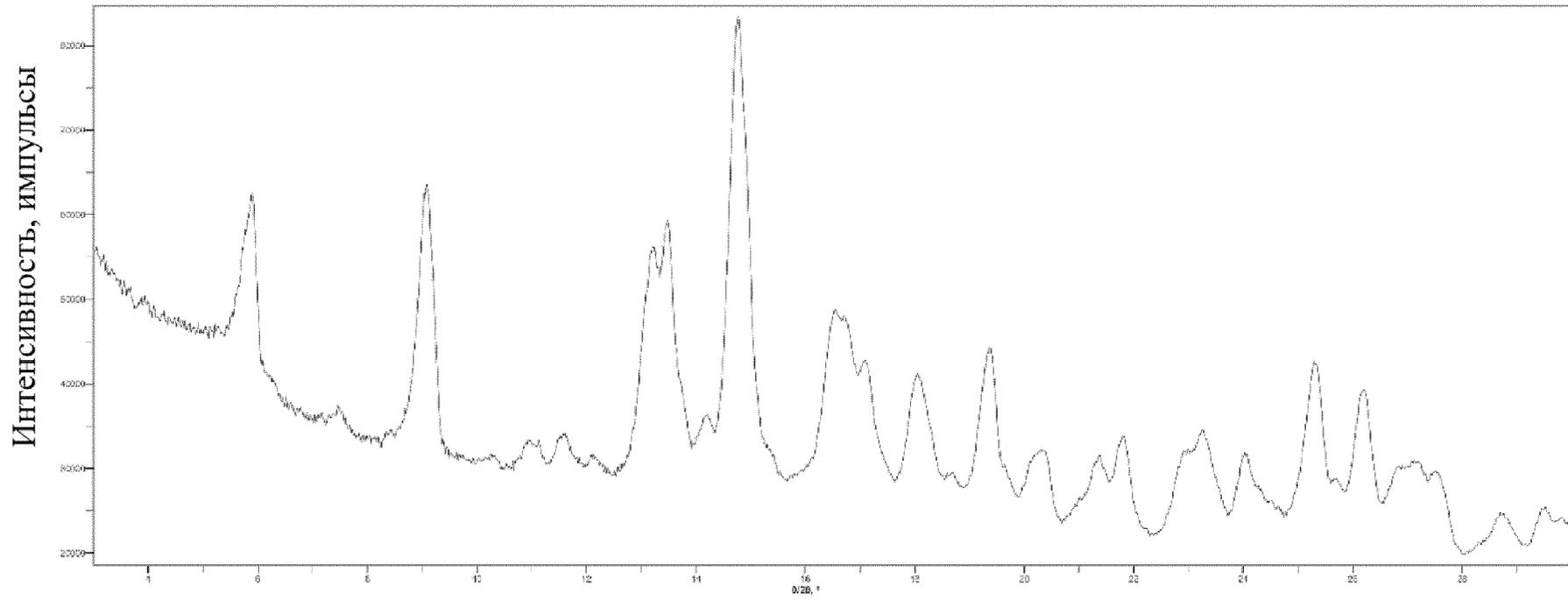
19/41

Фиг. 20

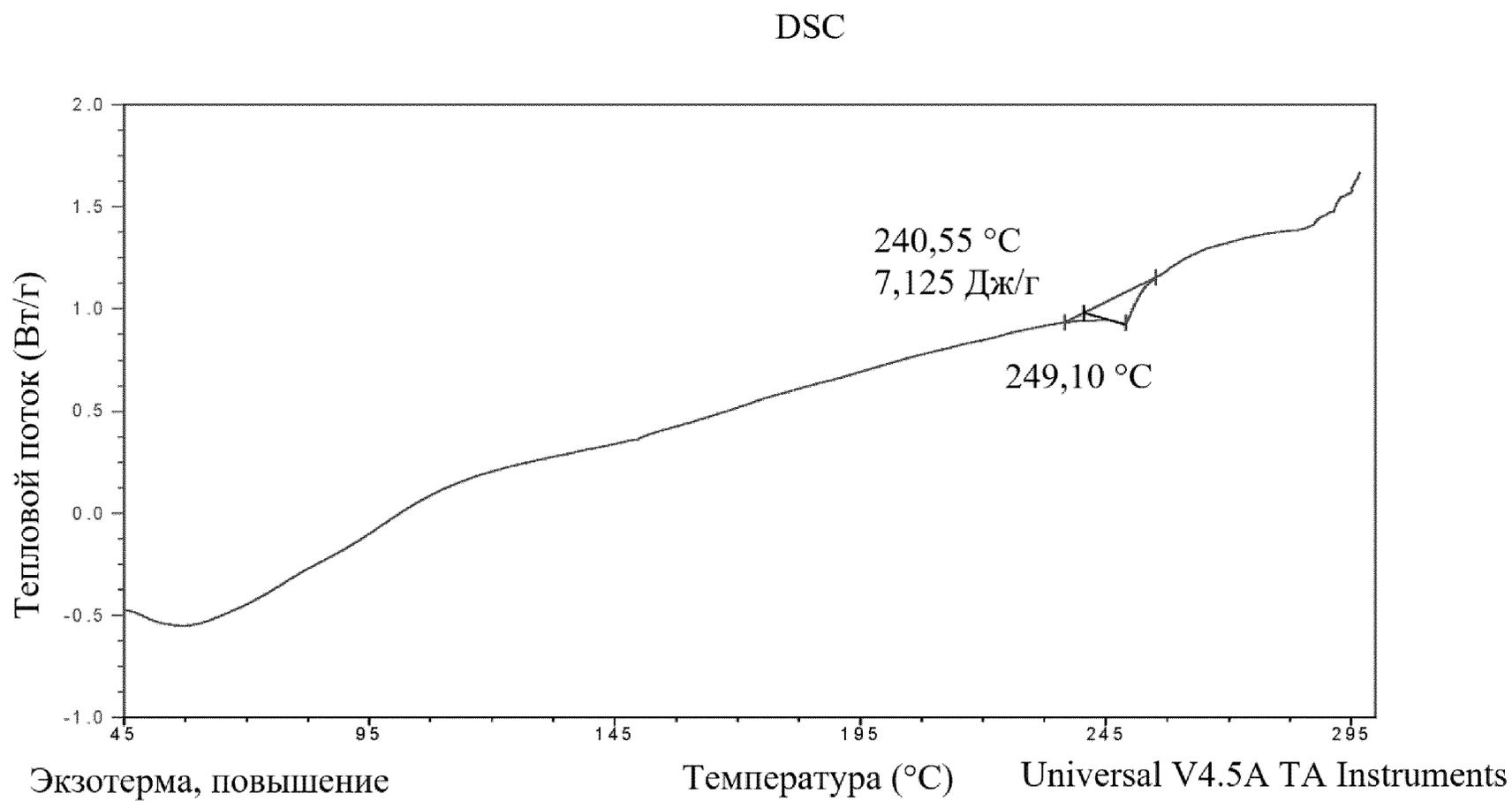


20/41

Фиг. 21



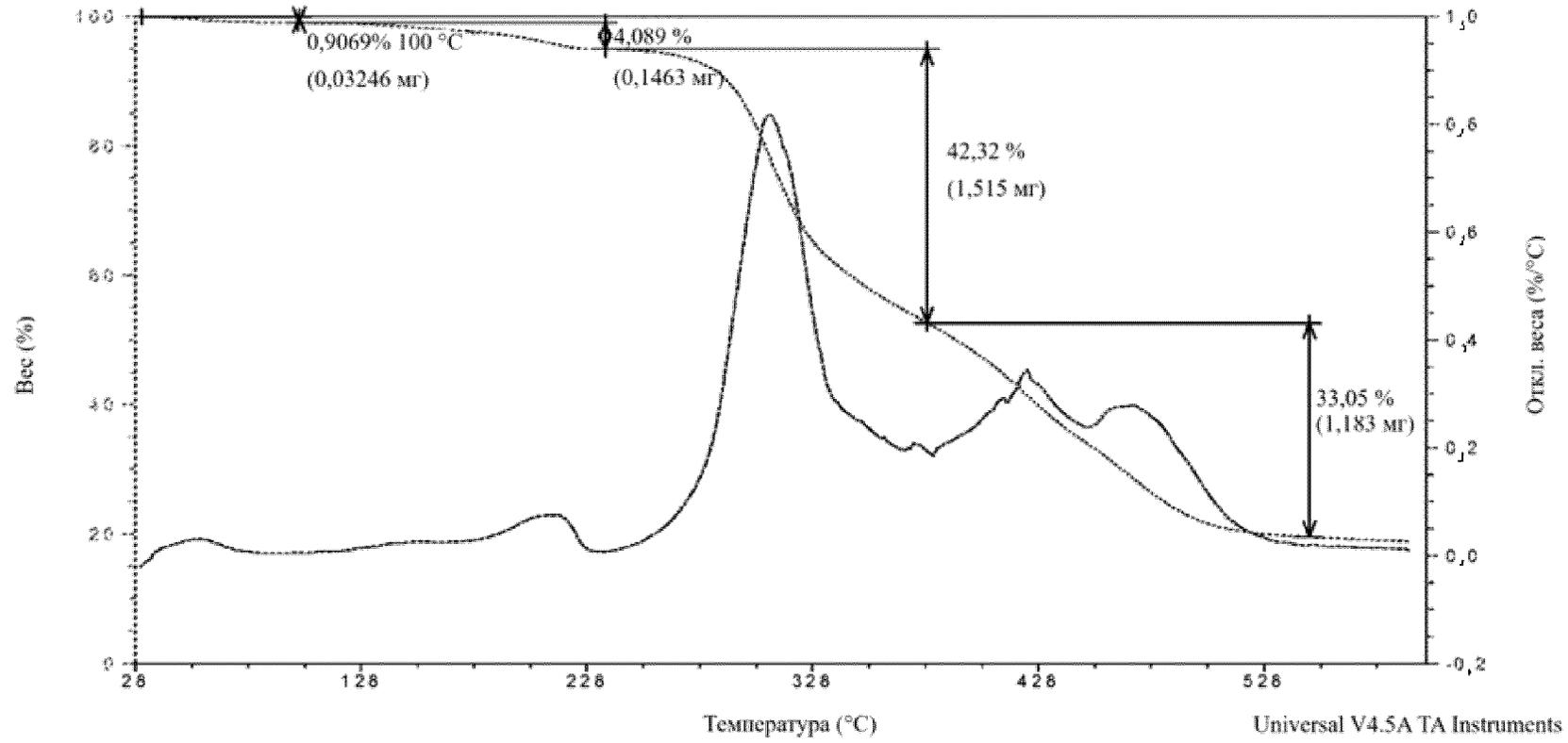
Фиг. 22



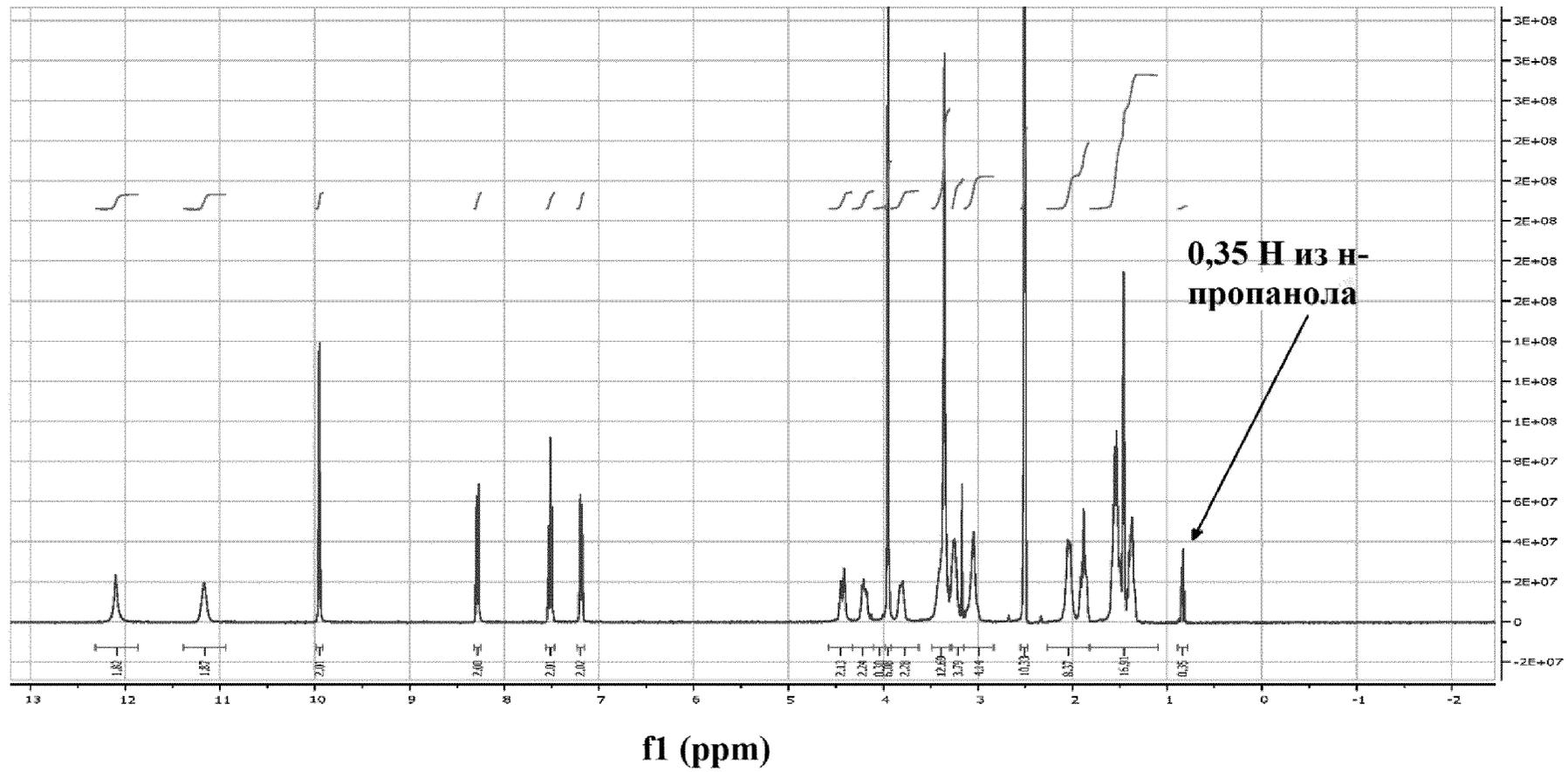
22/41

Фиг. 23

TGA

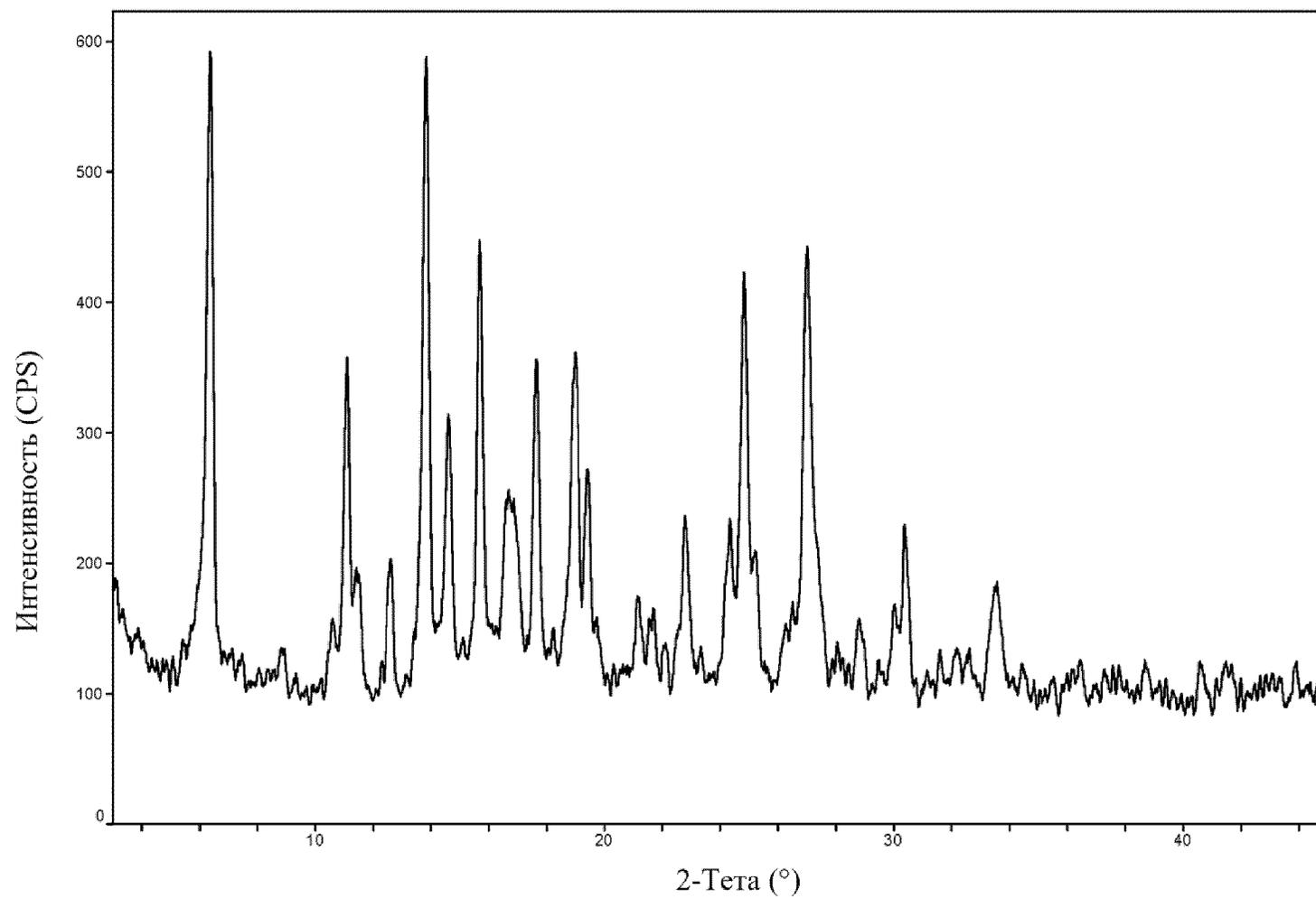


Фиг. 24



24/41

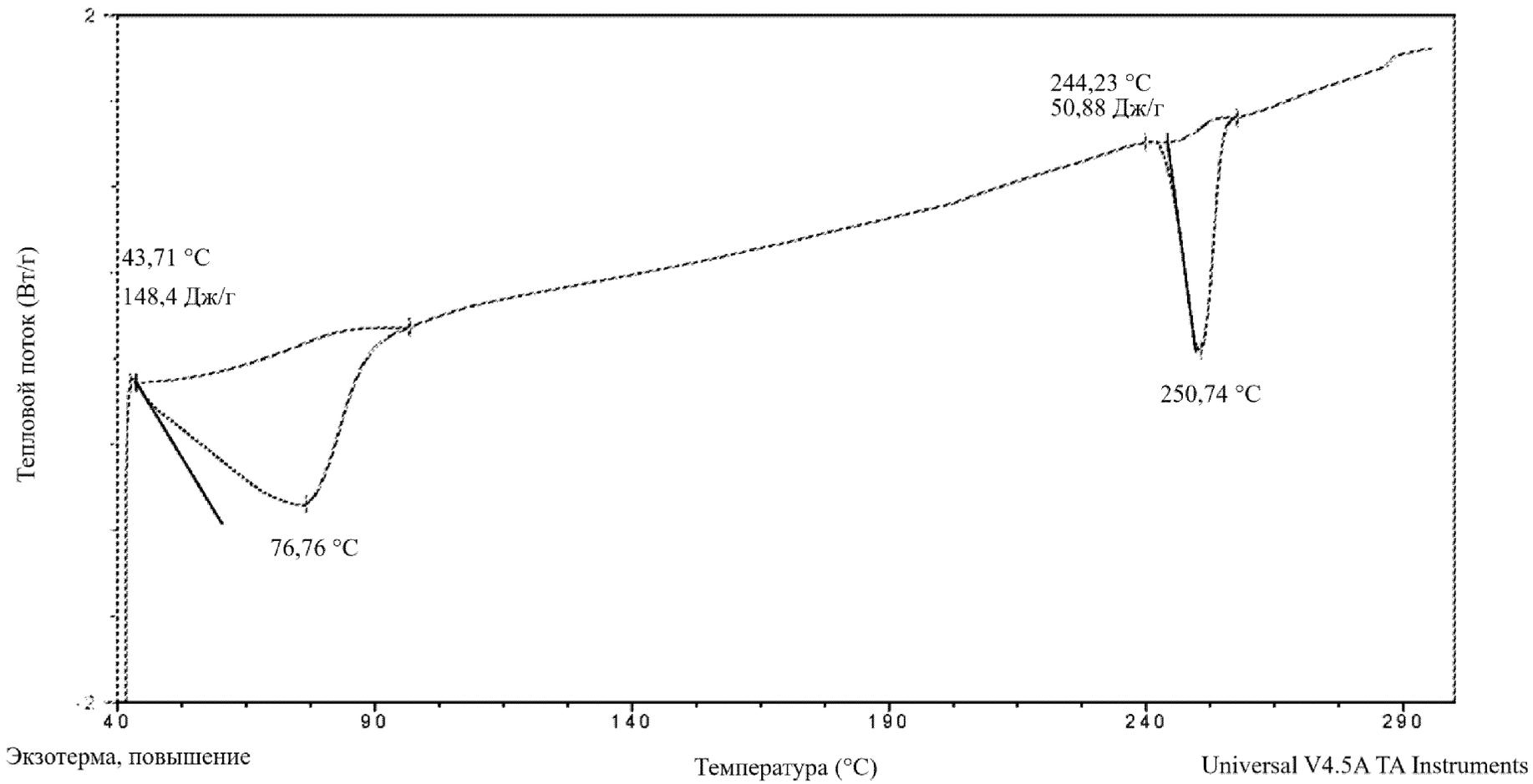
Фиг. 25



25/41

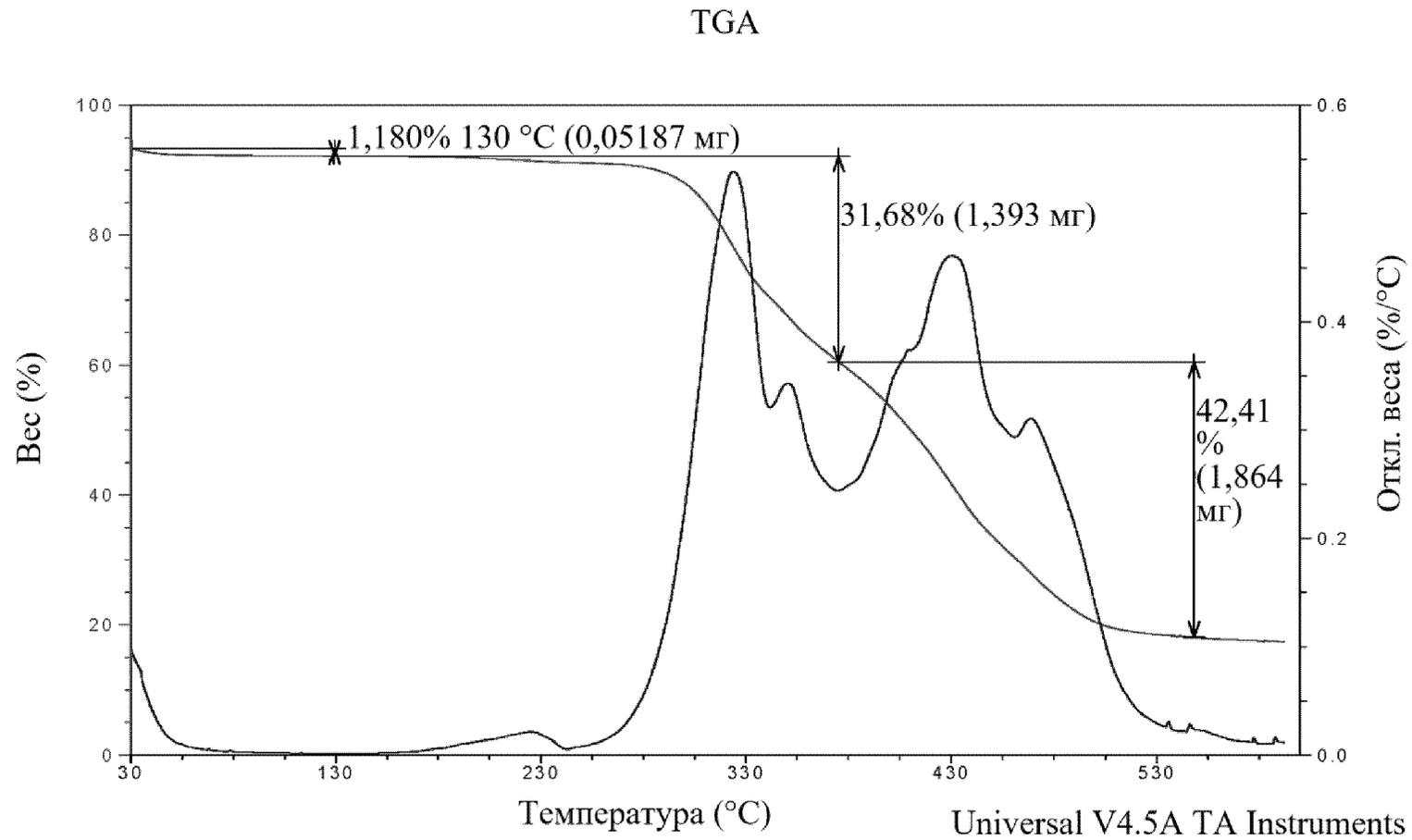
Фиг. 26

DSC

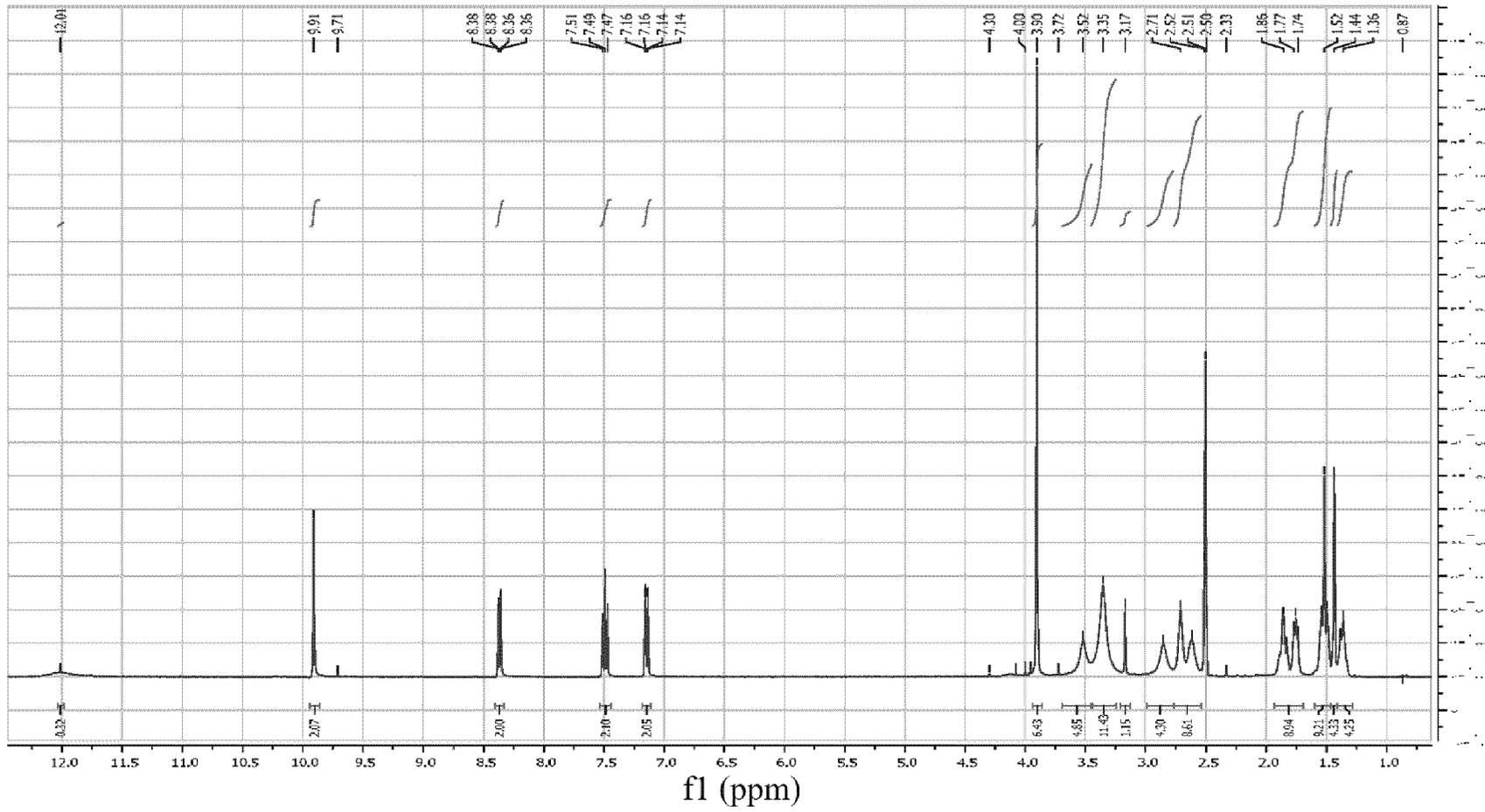


26/41

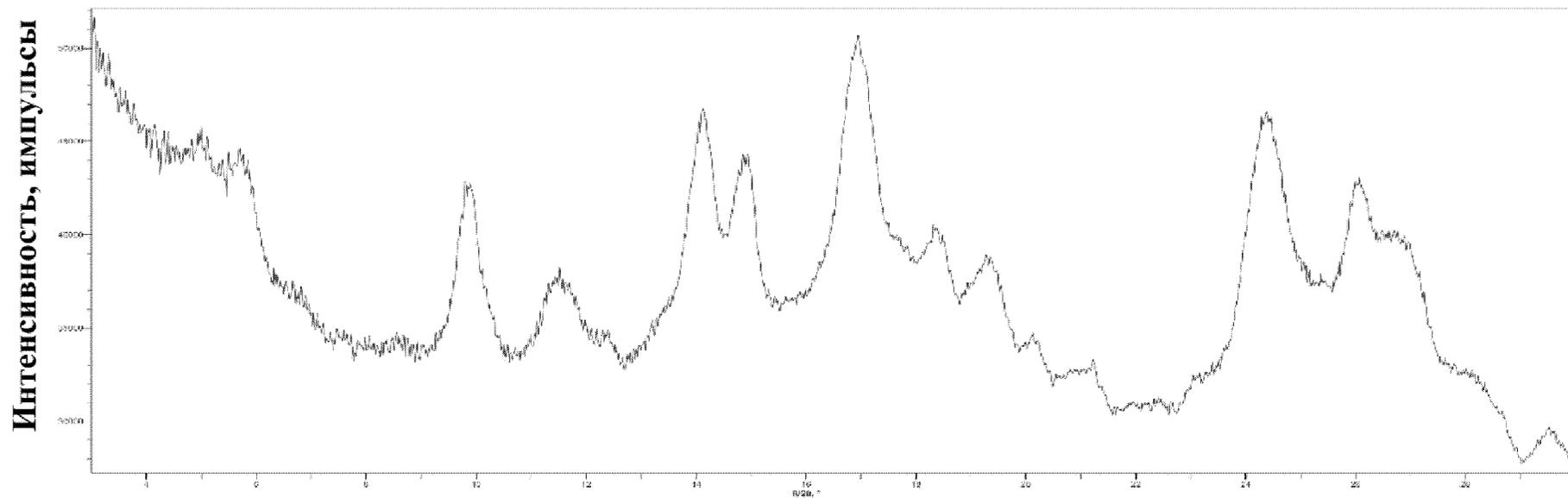
Фиг. 27



Фиг. 28

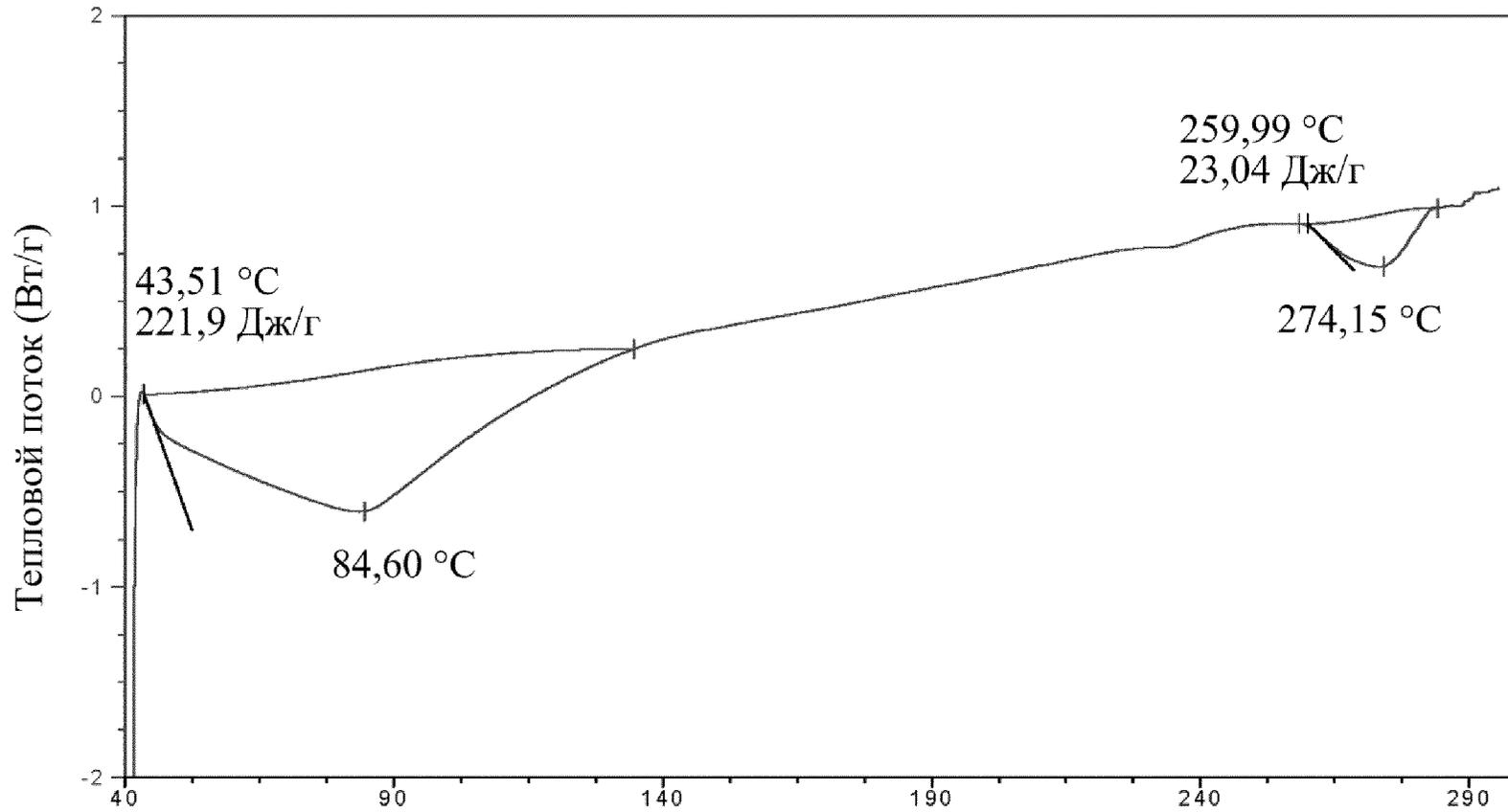


Фиг. 29



Фиг. 30

DSC



Экзотерма, повышение

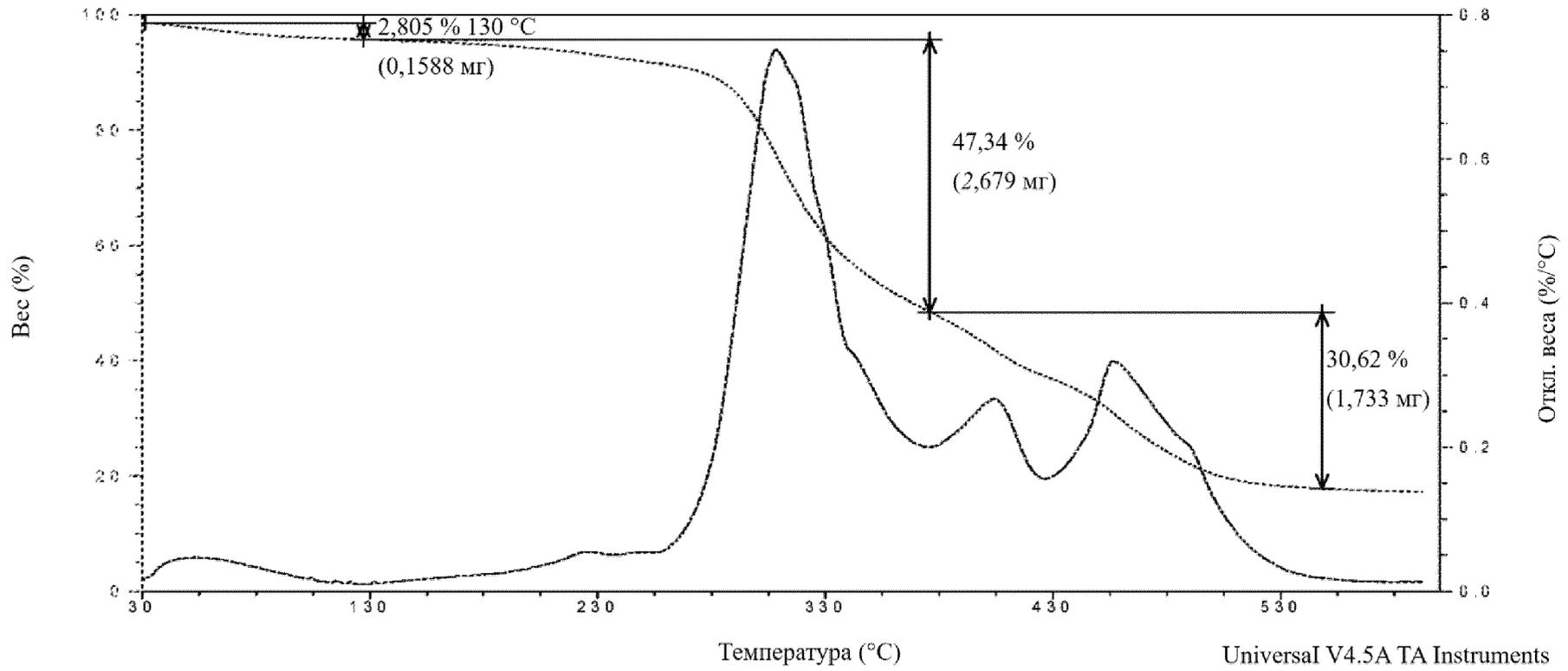
Температура (°C)

Universal V4.5A TA Instruments

30/41

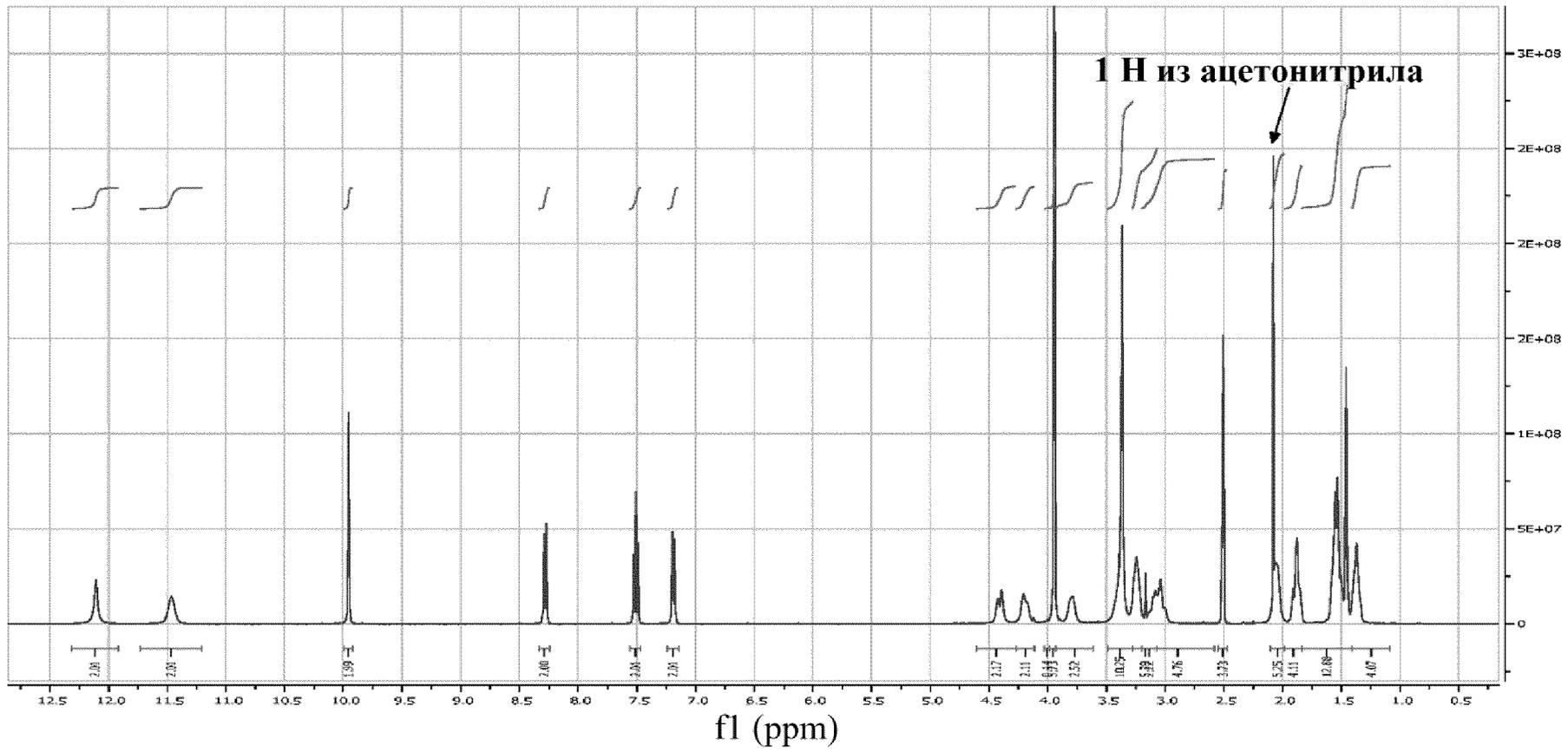
Фиг. 31

TGA



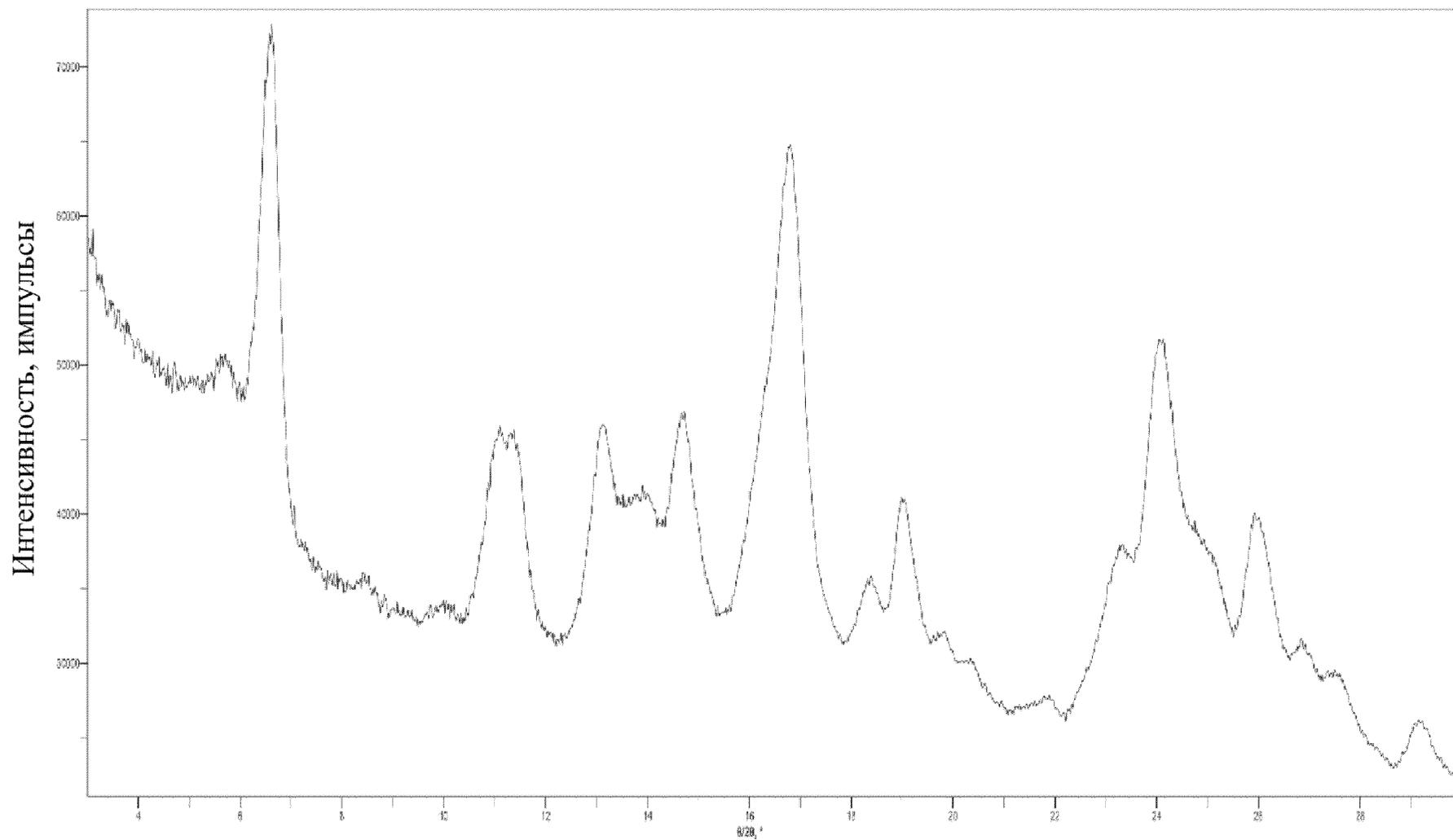
31/41

Фиг. 32

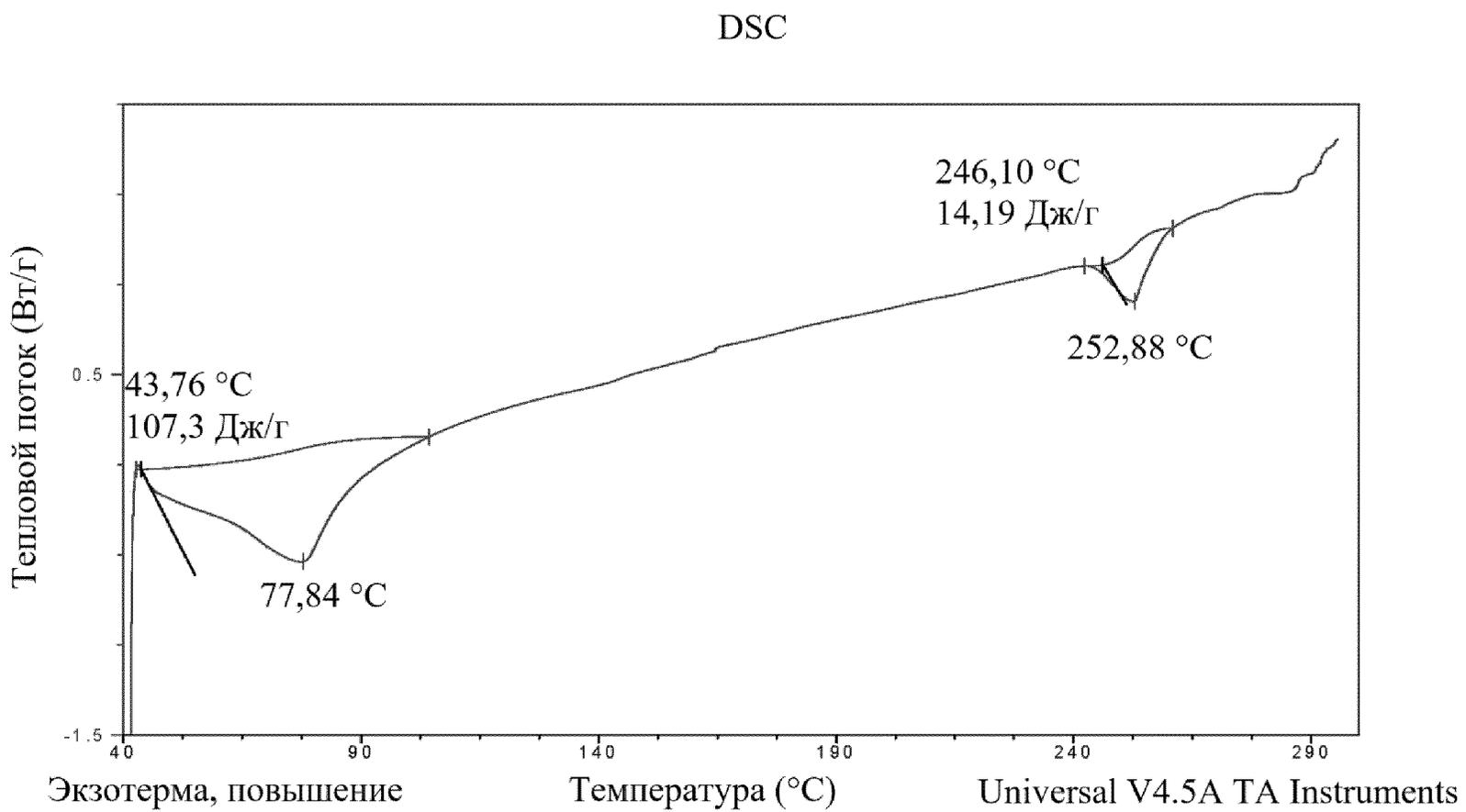


32/41

Фиг. 33



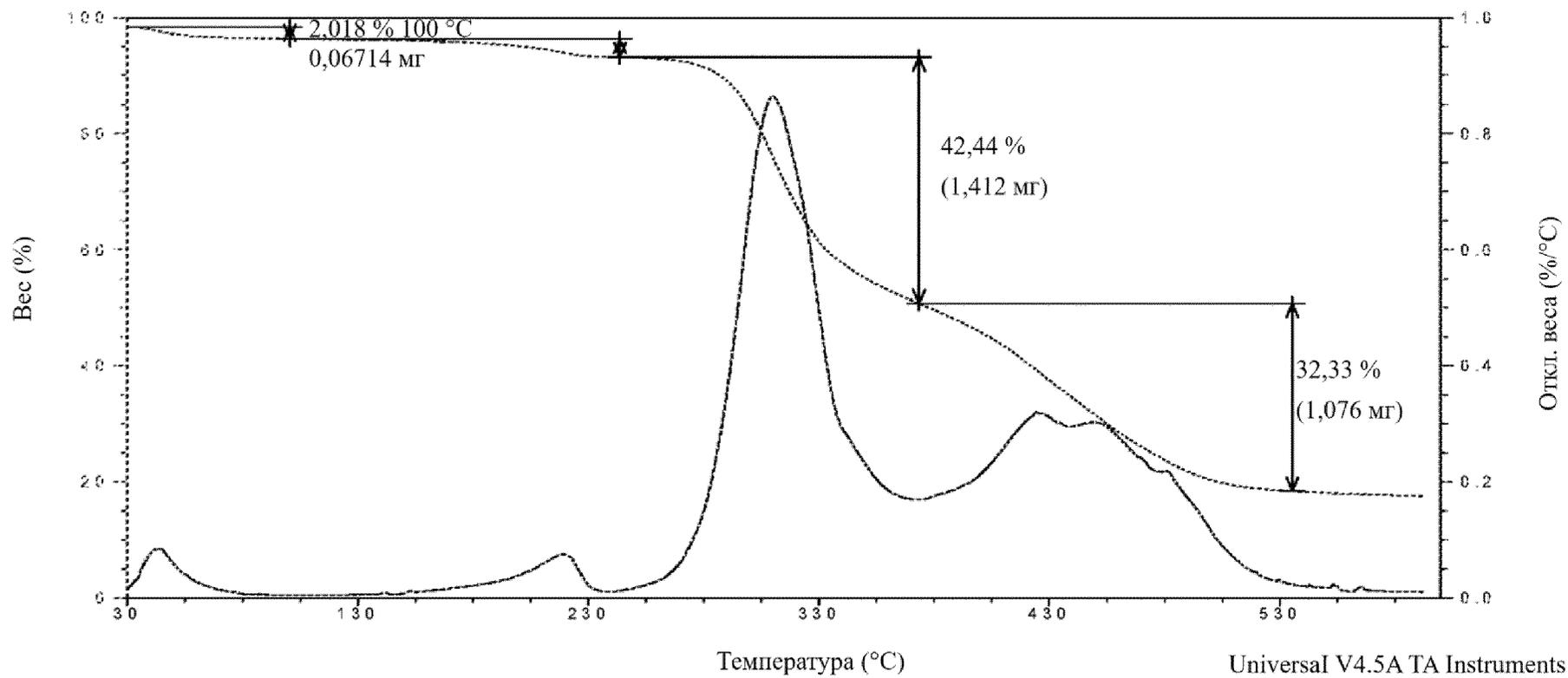
Фиг. 34



34/41

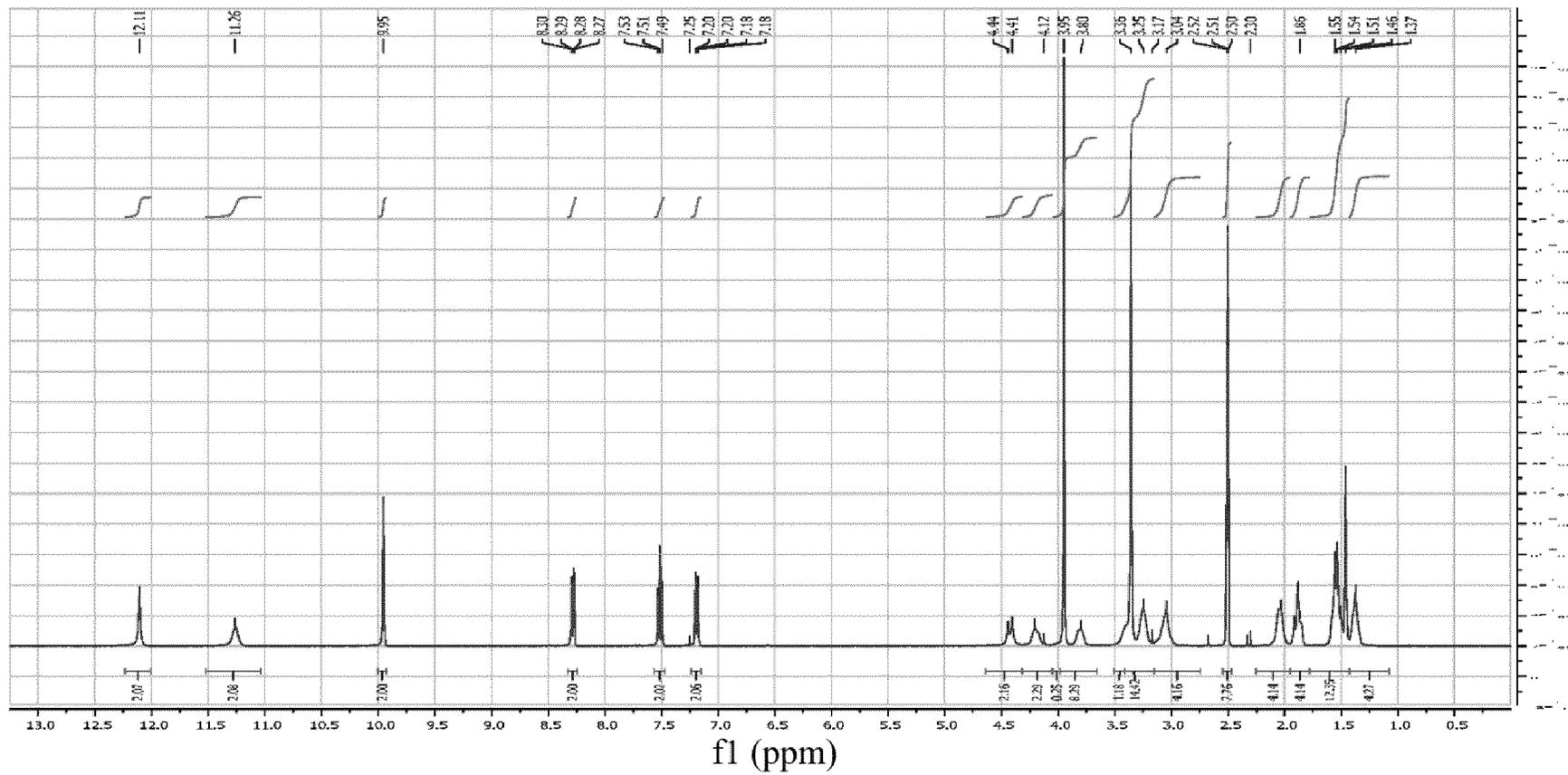
Фиг. 35

TGA



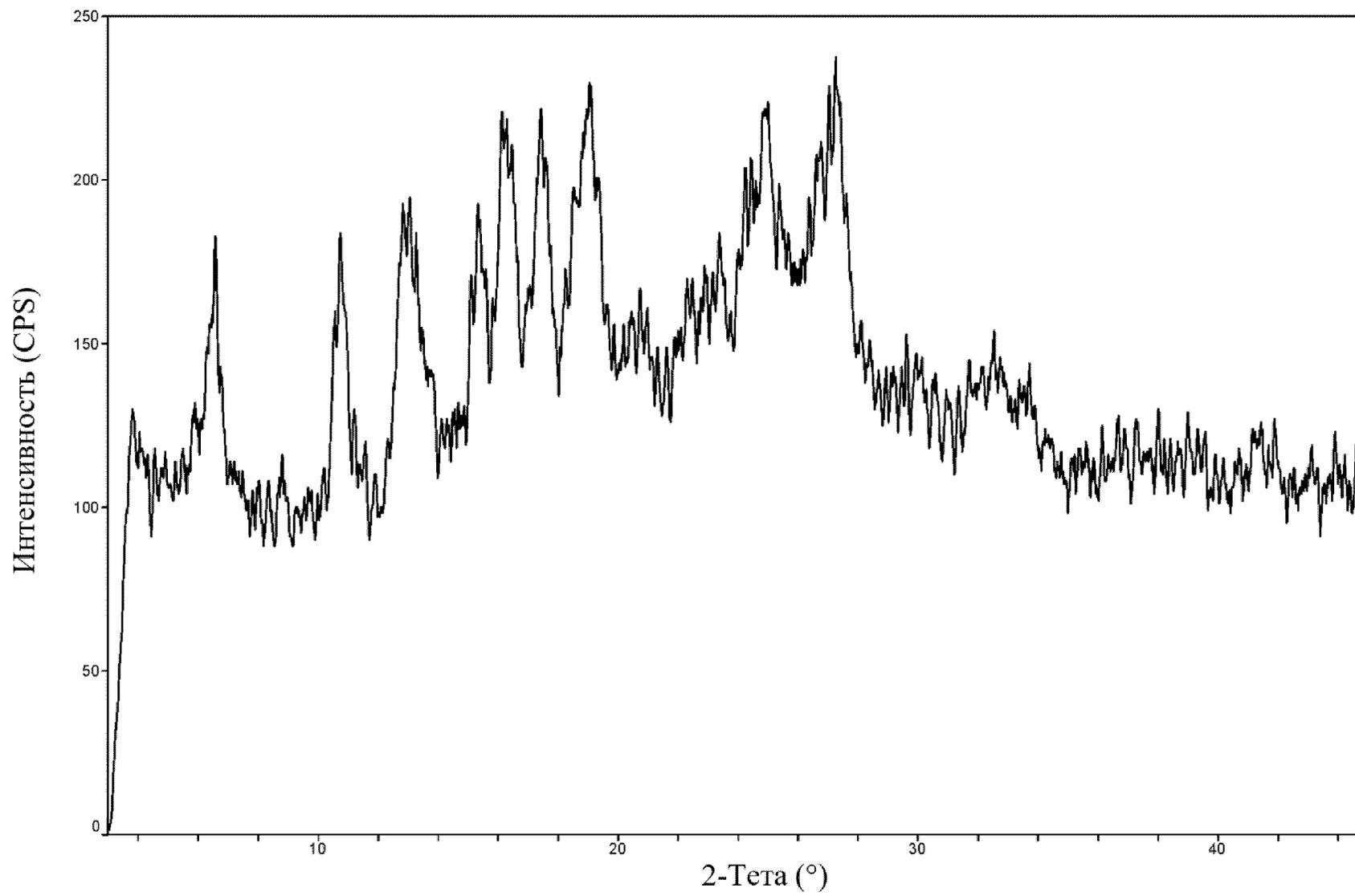
35/41

Фиг. 36



36/41

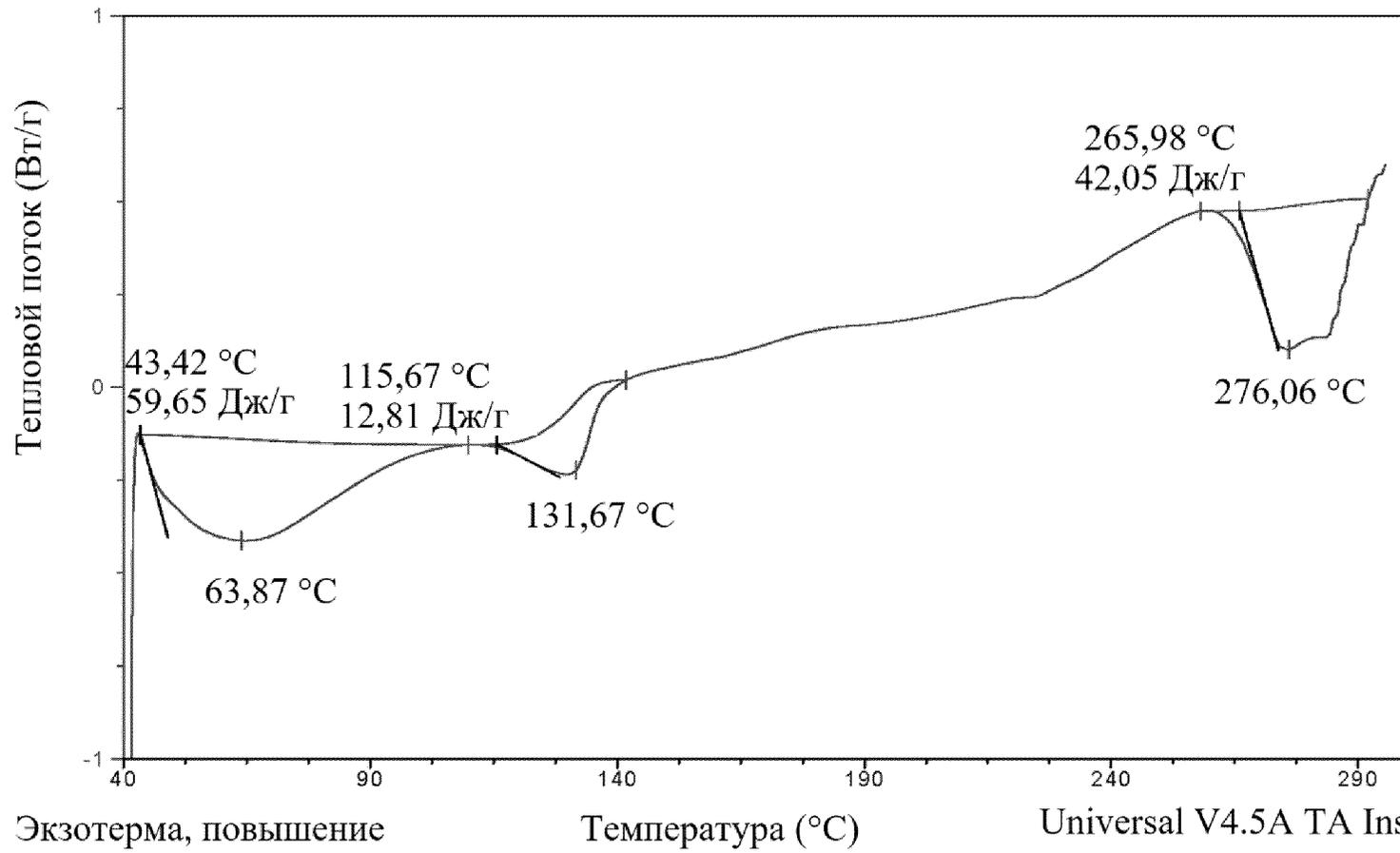
Фиг. 37



37/41

Фиг. 38

DSC

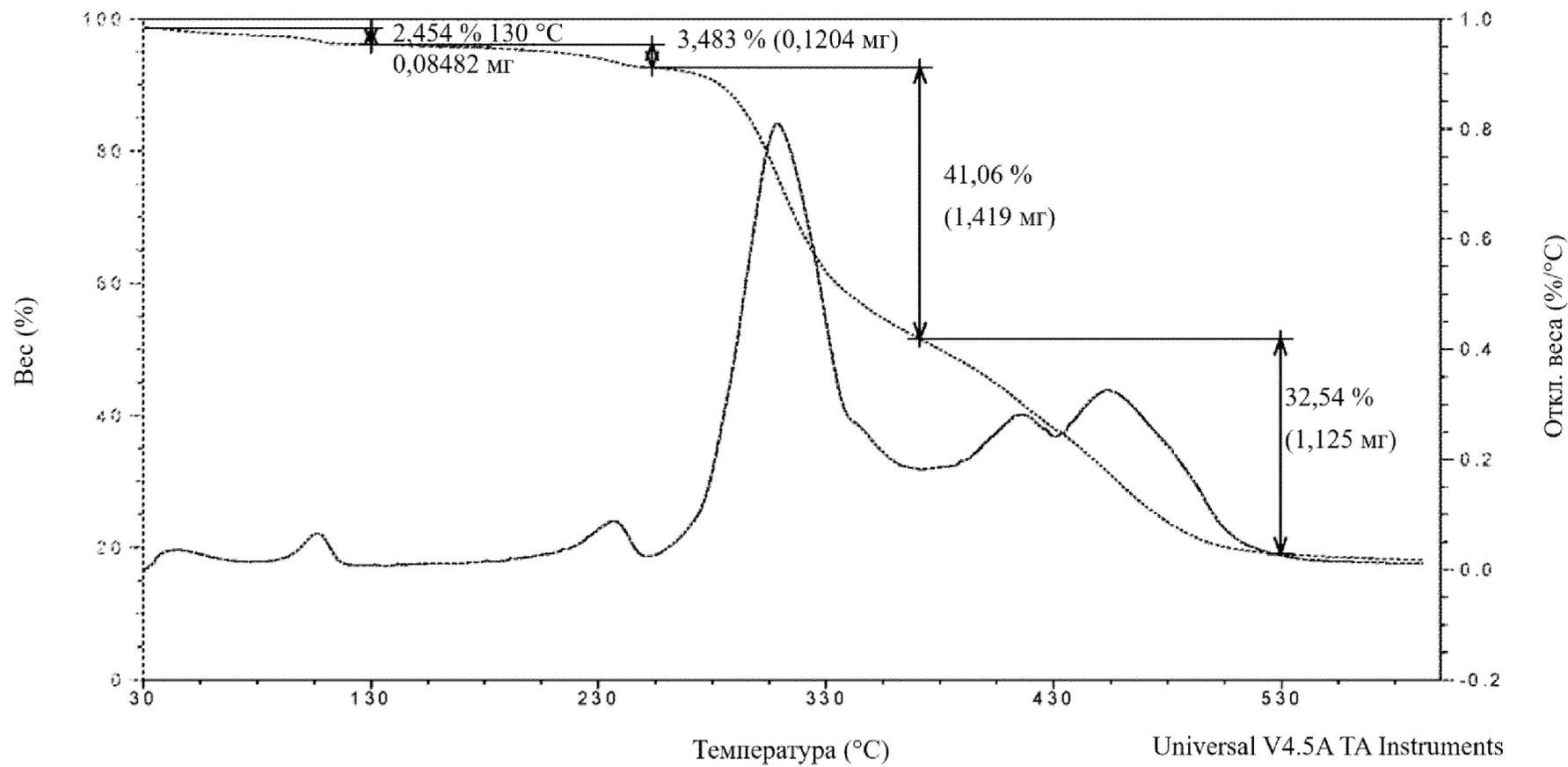


38/41

Universal V4.5A TA Instruments

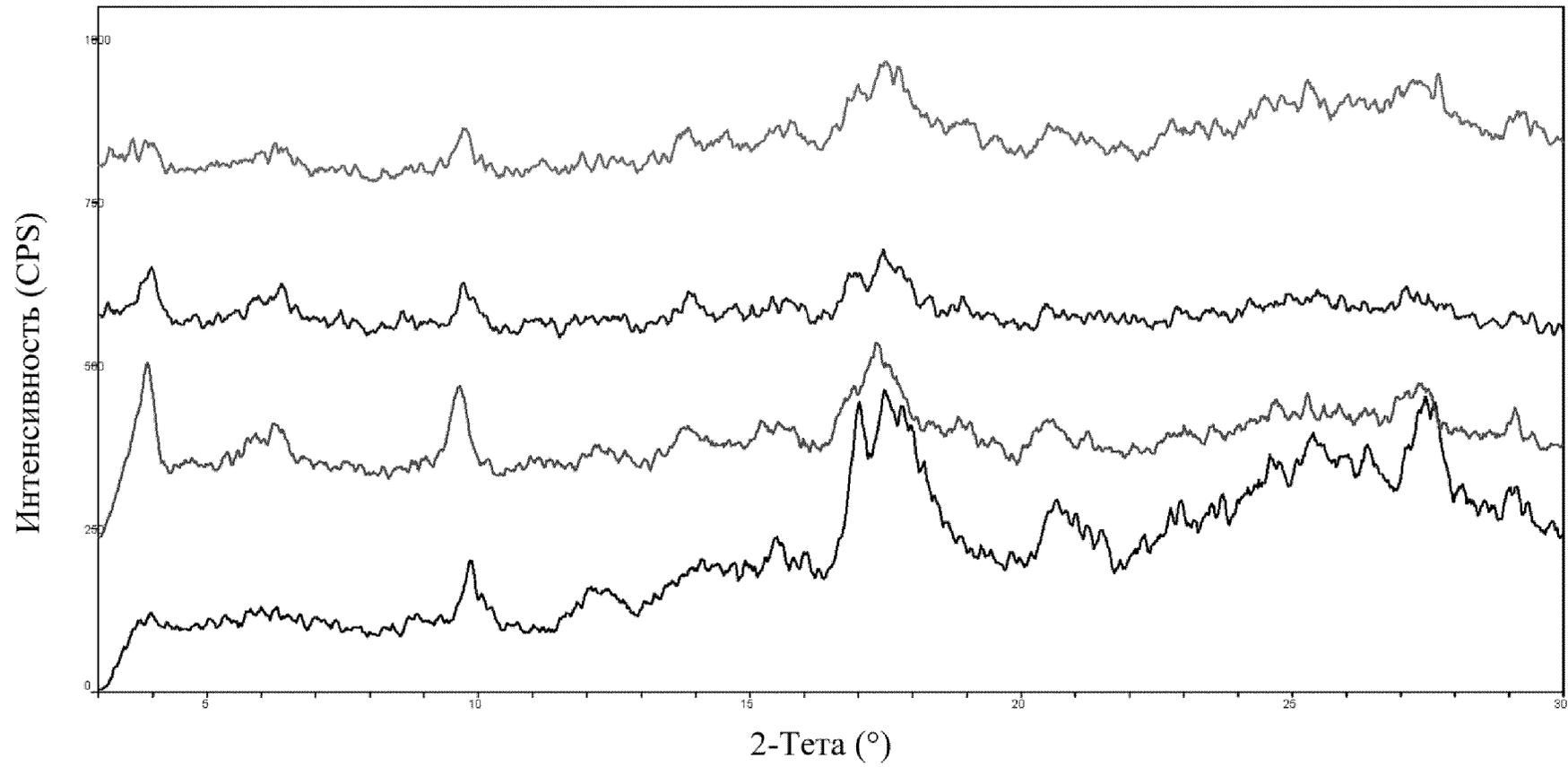
Фиг. 39

TGA



39/41

Фиг. 40



40/41

Фиг. 41

