

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390392 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.04.18

(22) Дата подачи заявки  
2021.07.30

(51) Int. Cl. C07D 498/06 (2006.01)  
C07D 267/02 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(54) КРИСТАЛЛ АНАЛОГА ИНДОЛОГЕПТАМИЛОКСИМА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА PARP И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 202010762484.9; 202010772764.8

(32) 2020.07.31; 2020.08.04

(33) CN

(86) PCT/CN2021/109452

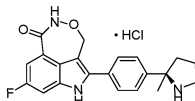
(87) WO 2022/022664 2022.02.03

(71) Заявитель:  
ЧИА ТАЙ ТЯНЬЦИН  
ФАРМАСЬЮТИКАЛ ГРУП КО.,  
ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:  
Ху Яньбинь, Ли Ган, Ху Лихун, Дин  
Чарлз З., Чэнь Шухуэй (CN)

(74) Представитель:  
Кузнецова С.А. (RU)

(57) Раскрыт тип кристаллической формы аналога индологептамилоксима в качестве ингибитора PARP и способ его получения, в частности касательно кристаллической формы соединения формулы (I) и способа ее получения.



A1

202390392

202390392

A1

## **КРИСТАЛЛ АНАЛОГА ИНДОЛОГЕПТАМИЛОКСИМА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРА PARP И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ**

### **ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ**

Настоящая заявка испрашивает преимущество и приоритет заявки на патент Китая № 202010762484.9, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности КНР 31 июля 2020 г. и заявки на патент Китая № 202010772764.8, поданной в Национальное управление интеллектуальной собственности КНР 04 августа 2020 г., которые включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### **ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

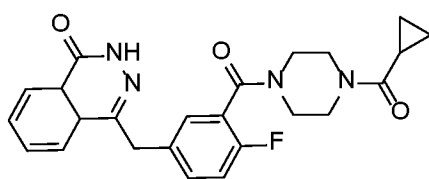
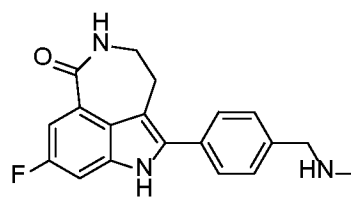
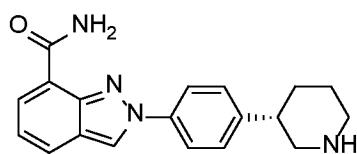
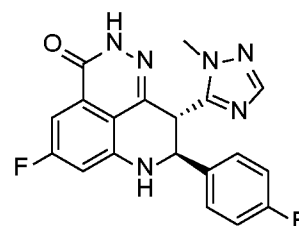
Настоящая заявка относится к кристаллической форме аналога индологептамилоксима для применения в качестве ингибитора PARP и способу его получения и, в частности, к кристаллической форме соединения формулы (I) и способу его получения.

### **УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Поли(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP) представляет собой семейство ферментов и может применяться для катализирования добавления остатков АДФ-рибозы к разнообразным целевым белкам. На сегодняшний день были идентифицированы и описаны в общей сложности 18 подтипов. Несмотря на широкое разнообразие ферментов в семействе PARP, PARP-1 является ответственной за более чем 90% случаев АДФ-рибозилирования в клетках, и, таким образом, ингибиторы PARP-1 являются центральным объектом при изучении ингибиторов PARP.

В живом человеческом организме постоянно происходит повреждение человеческой ДНК по причине воздействия факторов окружающей среды (таких как окислительный стресс, лучевая терапия и химиотерапия). PARP-1 тесно связана с репарацией ДНК и поддержанием функции генома. При повреждении ДНК, как правило, при одонитевом разрыве (SSB), PARP-1 сначала связывается с местом разрыва ДНК и затем активируется, и в ходе изменения структуры фермента PARP1 фермент начинает рекрутировать NAD<sup>+</sup> (кофермент II) для синтеза поли(АДФ)рибозы, что одновременно служит в качестве сигнала для осуществления функции других репаративных ферментов, таких как ДНК-лигаза и ДНК-полимераза  $\beta$ .

Данный процесс связывания и активации PARP-1 называется эксцизионной репарацией оснований (BER) и способствует репаративному процессу на основе амплификации ДНК. Если PARP-1 подавляется с помощью ингибитора PARP, поврежденная ДНК не может быть восстановлена посредством SSB; вместо этого активируется двухнитевой разрыв (DSB). В организме DSB восстанавливается в основном двумя путями: путем гомологичной рекомбинации (HR) и путем нехомологичного соединения концов (NHEJ) ДНК, где гомологичная рекомбинация представляет собой основной путь репарации DSB и характеризуется высокой степенью надежности репарации. BRCA1 и BRCA2 играют важные роли в процессе гомологичной рекомбинации (*Nature*, 2005, 913-917). Результаты исследований показывают, что мутация BRCA1/2 обнаруживается при раке яичников, раке молочной железы и раке предстательной железы, и ингибитор PARP является хорошим выбором при опухолях, дефектных в отношении BRCA1/2. Ингибитор PARP может применяться по отдельности или в комбинации с химиотерапевтическими лекарственными средствами и радиотерапевтическими лекарственными средствами, вследствие чего снижается доза и повышается эффективность. На данной основе была разработана серия разных типов соединений (*J. Med. Chem.* 2010, 4561), и среди данных соединений олапариб, рукапариб, нирапариб (МК-4827) и талазопариб (BMN-673) были одобрены для продажи. Тем не менее, одновременно с продолжающимся расширением перечня показаний к применению ингибиторов PARP практическое применение ингибиторов PARP также углубляется от лечения опухоли до лечения инсульта, ишемии миокарда, воспаления и сахарного диабета. В настоящее время проводится очень большое число клинических испытаний.

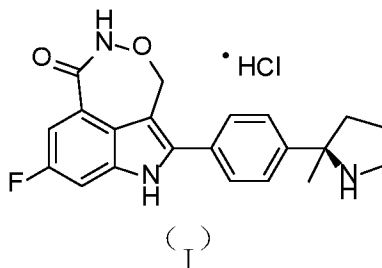
**Олапариб****Рукапариб****Нирапариб****Талазопариб**

Несмотря на постоянные усилия, все еще направленные на разработку ингибиторов PARP для лечения рака и других заболеваний, соответствующее требованиям средство для лечения

не было обнаружено и, таким образом, сохраняется острая необходимость в разработке новых ингибиторов PARP.

## КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В одном аспекте в настоящей заявке предусмотрено соединение формулы I:



В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрена кристаллическая форма соединения формулы (I).

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрена кристаллическая композиция на основе соединения формулы (I), где кристаллическая форма соединения формулы (I), описанного выше, составляет 50% или больше, предпочтительно 75% или больше, более предпочтительно 90% или больше и наиболее предпочтительно 95% или больше кристаллической композиции по весу.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его кристаллической формы, описанной выше, или кристаллической композиции на основе соединения формулы (I), описанной выше; при этом фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или другое вспомогательное вещество.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрено применение соединения формулы (I), описанного выше, кристаллической формы соединения формулы (I), описанной выше, кристаллической композиции на основе соединения формулы (I), описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения, ассоциированного с рецептором PARP.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрено применение соединения формулы (I), описанного выше, кристаллической формы соединения формулы (I), описанной выше, кристаллической композиции на основе соединения формулы (I), описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, в предупреждении или лечении

нарушения, ассоциированного с рецептором PARP.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрен способ предупреждения или лечения нарушения, ассоциированного с рецептором PARP, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного выше, кристаллической формы соединения формулы (I), описанной выше, кристаллической композиции на основе соединения формулы (I), описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше.

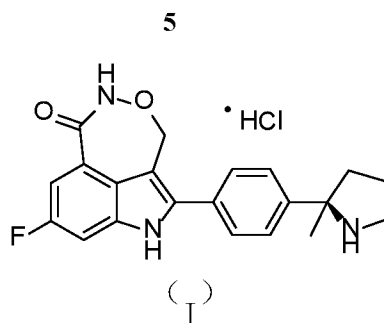
В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрены соединение формулы (I), описанное выше, кристаллическая форма соединения формулы (I), описанная выше, кристаллическая композиция на основе соединения формулы (I), описанная выше, или фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в качестве ингибитора PARP.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрены соединение формулы (I), описанное выше, кристаллическая форма соединения формулы (I), описанная выше, кристаллическая композиция на основе соединения формулы (I), описанная выше, или фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в предупреждении или лечении нарушения, ассоциированного с рецептором PARP.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрен способ получения соединения формулы (I) или его кристаллической формы, где способ включает нагревание и перемешивание аморфной формы соединения формулы (I) в органическом растворителе, охлаждение для кристаллизации и фильтрование с получением кристаллической формы; при этом аморфная форма соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения, показанной на фиг. 1; в способе получения кристаллической формы органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, тетрагидрофурана и этилацетата, и предпочтительно ацетона.

## **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В одном аспекте в настоящей заявке предусмотрено соединение формулы I:



В другом аспекте в настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма соединения формулы (I).

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает 2, 3 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает 3, 4, 5, 6 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает 3, 4, 5, 6 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает 3, 4, 5, 6 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает 6, 7, 8, 9 или более характеристических пиков, выбранных из

группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,48 \pm 0,20^\circ$  и  $31,68 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает 9, 10, 11, 12 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,88 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,38 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,24 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,02 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,48 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,98 \pm 0,20^\circ$  и  $32,28 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает 12, 13, 14, 15 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,88 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,38 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,80 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,73 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,24 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,50 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,02 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,48 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $30,36 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,90 \pm 0,20^\circ$ ,  $33,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $34,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,58 \pm 0,20^\circ$  и  $38,48 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения

формулы (I) предусматривает дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,48 \pm 0,20^\circ$  и  $31,68 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,88 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,38 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,24 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,02 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,48 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,98 \pm 0,20^\circ$  и  $32,28 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,88 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,38 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,80 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,73 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,24 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,50 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,02 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,48 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $30,36 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,90 \pm 0,20^\circ$ ,  $33,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $34,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,58 \pm 0,20^\circ$  и  $38,48 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с



применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения, показанной на фиг. 2.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) предусматривает характеристические пики на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме с положениями пиков и значениями относительной интенсивности, показанными в таблице 1.

**Таблица 1. Данные анализа рентгенограммы XRPD для кристаллической формы А соединения формулы (I)**

| №  | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) | №  | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) |
|----|------------------------------------|---------------------------------|----|------------------------------------|---------------------------------|
| 1  | 8,593                              | 40,8                            | 20 | 24,021                             | 7,6                             |
| 2  | 11,736                             | 24,5                            | 21 | 25,140                             | 33,1                            |
| 3  | 12,339                             | 28,9                            | 22 | 25,962                             | 46,9                            |
| 4  | 12,559                             | 38,8                            | 23 | 26,836                             | 4,2                             |
| 5  | 13,315                             | 6,3                             | 24 | 27,478                             | 10,7                            |
| 6  | 13,875                             | 5,4                             | 25 | 28,197                             | 9,7                             |
| 7  | 14,701                             | 2,4                             | 26 | 29,323                             | 5,7                             |
| 8  | 15,376                             | 7,5                             | 27 | 30,362                             | 3,0                             |
| 9  | 15,999                             | 41,4                            | 28 | 31,679                             | 10,6                            |
| 10 | 17,202                             | 16,5                            | 29 | 31,981                             | 6,0                             |
| 11 | 18,795                             | 3,0                             | 30 | 32,281                             | 5,8                             |
| 12 | 19,397                             | 18,1                            | 31 | 32,900                             | 2,9                             |
| 13 | 19,720                             | 4,1                             | 32 | 33,586                             | 2,2                             |
| 14 | 20,759                             | 100,0                           | 33 | 34,723                             | 4,4                             |
| 15 | 21,299                             | 4,5                             | 34 | 35,220                             | 2,9                             |
| 16 | 21,726                             | 4,8                             | 35 | 35,977                             | 3,5                             |
| 17 | 22,241                             | 9,8                             | 36 | 36,578                             | 1,3                             |
| 18 | 22,562                             | 7,7                             | 37 | 38,479                             | 2,7                             |
| 19 | 23,498                             | 4,8                             |    |                                    |                                 |

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется исходной точкой экзотермического пика при  $285,6 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется пиковым значением экзотермического пика при  $288,6 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показанной на фиг. 3.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется потерей веса, составляющей 0,56% при  $200,0 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой термогравиметрического анализа.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется кривой термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 4.

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), содержащая 1 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$  и  $23,54 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), содержащая 2, 3, 4 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $14,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,54 \pm 0,20^\circ$  и  $26,28 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), содержащая 4, 5, 6, 7 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $13,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,54 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,80 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,28 \pm 0,20^\circ$  и  $27,96 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), содержащая 7, 8, 9, 10 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $11,52 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,54 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,48 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,80 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $30,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,04 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,69 \pm 0,20^\circ$ ,  $33,90 \pm 0,20^\circ$ ,  $34,50 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,02 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,94 \pm 0,20^\circ$ ,  $37,46 \pm 0,20^\circ$  и  $37,92 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на

полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$  и  $23,54 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $14,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,54 \pm 0,20^\circ$  и  $26,28 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $13,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,54 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,80 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,28 \pm 0,20^\circ$  и  $27,96 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $11,52 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,54 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,48 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,80 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $30,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,04 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,69 \pm 0,20^\circ$ ,  $33,90 \pm 0,20^\circ$ ,  $34,50 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,02 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,94 \pm 0,20^\circ$ ,  $37,46 \pm 0,20^\circ$  и  $37,92 \pm 0,20^\circ$ .

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения, показанной на фиг. 5.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В соединения формулы (I) предусматривает характеристические пики на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме с положениями пиков и значениями относительной интенсивности, показанными в таблице 2.

**Таблица 2. Данные анализа рентгенограммы XRPD для кристаллической формы В соединения формулы (I)**

| № | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) | №  | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) |
|---|------------------------------------|---------------------------------|----|------------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 11,519                             | 5,5                             | 16 | 27,962                             | 18,8                            |

|    |        |       |    |        |     |
|----|--------|-------|----|--------|-----|
| 2  | 13,659 | 10,9  | 17 | 28,402 | 5,4 |
| 3  | 14,276 | 7,4   | 18 | 28,844 | 3,3 |
| 4  | 14,721 | 22,4  | 19 | 29,819 | 3,8 |
| 5  | 15,860 | 63,9  | 20 | 30,220 | 5,7 |
| 6  | 16,840 | 5,2   | 21 | 31,738 | 7,4 |
| 7  | 18,299 | 11,6  | 22 | 32,040 | 2,8 |
| 8  | 18,715 | 6,7   | 23 | 32,686 | 2,3 |
| 9  | 21,621 | 100,0 | 24 | 33,899 | 4,0 |
| 10 | 23,141 | 33,0  | 25 | 34,500 | 6,4 |
| 11 | 23,541 | 64,0  | 26 | 35,021 | 6,1 |
| 12 | 24,483 | 5,7   | 27 | 36,082 | 5,3 |
| 13 | 24,838 | 3,8   | 28 | 36,941 | 6,0 |
| 14 | 25,801 | 17,7  | 29 | 37,459 | 3,7 |
| 15 | 26,281 | 22,7  | 30 | 37,918 | 2,0 |

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется исходной точкой экзотермического пика при  $287,4 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется пиковым значением экзотермического пика при  $290,6 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показанной на фиг. 6.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется потерей веса, составляющей  $0,70\%$  при  $200,0 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой термогравиметрического анализа.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуется кривой термогравиметрического анализа, показанной на фиг. 7.

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая 3, 4, 5, 6 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$  и  $24,92 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая 6, 7, 8, 9 или более характеристических пиков, выбранных из

группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$  и  $27,82 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая 6, 7, 8, 9 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$  и  $27,82 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая 6, 7, 8, 9 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$  и  $27,82 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая 9, 10, 11, 12 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $9,94 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,52 \pm 0,20^\circ$  и  $29,34 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая 12, 13, 14, 15 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $9,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $9,94 \pm 0,20^\circ$ ,  $10,58 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,42 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,54 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,34 \pm$

$0,20^\circ$ ,  $27,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,52 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $30,18 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,36 \pm 0,20^\circ$  и  $32,36 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$  и  $24,92 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$  и  $27,82 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$  и  $27,82 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$  и  $27,82 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $9,94 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,52 \pm 0,20^\circ$  и  $29,34 \pm 0,20^\circ$ .

В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), содержащая дифракционные пики при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:

6,46 ± 0,20°, 9,59 ± 0,20°, 9,94 ± 0,20°, 10,58 ± 0,20°, 11,42 ± 0,20°, 12,44 ± 0,20°, 13,40 ± 0,20°, 14,86 ± 0,20°, 15,66 ± 0,20°, 16,32 ± 0,20°, 17,00 ± 0,20°, 17,54 ± 0,20°, 17,84 ± 0,20°, 18,78 ± 0,20°, 19,82 ± 0,20°, 20,22 ± 0,20°, 20,68 ± 0,20°, 20,98 ± 0,20°, 21,70 ± 0,20°, 22,32 ± 0,20°, 22,68 ± 0,20°, 23,30 ± 0,20°, 24,08 ± 0,20°, 24,92 ± 0,20°, 26,14 ± 0,20°, 26,86 ± 0,20°, 27,34 ± 0,20°, 27,82 ± 0,20°, 28,52 ± 0,20°, 29,34 ± 0,20°, 30,18 ± 0,20°, 31,36 ± 0,20° и 32,36 ± 0,20°.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с применением CuKα-излучения, показанной на фиг. 8.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма С соединения формулы (I) предусматривает характеристические пики на полученной с применением CuKα-излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме с положениями пиков и значениями относительной интенсивности, показанными в таблице 3.

**Таблица 3. Данные анализа рентгенограммы XRPD для кристаллической формы С соединения формулы (I)**

| №  | Угол 2θ (± 0,2°) | Относительная интенсивность (%) | №  | Угол 2θ (± 0,2°) | Относительная интенсивность (%) |
|----|------------------|---------------------------------|----|------------------|---------------------------------|
| 1  | 6,460            | 100,0                           | 18 | 20,979           | 52,1                            |
| 2  | 9,593            | 13,4                            | 19 | 21,702           | 50,5                            |
| 3  | 9,941            | 20,9                            | 20 | 22,321           | 40,0                            |
| 4  | 10,582           | 17,7                            | 21 | 22,683           | 45,0                            |
| 5  | 11,422           | 17,3                            | 22 | 23,300           | 51,0                            |
| 6  | 12,438           | 34,1                            | 23 | 24,080           | 37,4                            |
| 7  | 13,402           | 6,3                             | 24 | 24,921           | 71,2                            |
| 8  | 14,859           | 18,3                            | 25 | 26,139           | 21,0                            |
| 9  | 15,664           | 15,9                            | 26 | 26,855           | 27,8                            |
| 10 | 16,317           | 24,0                            | 27 | 27,337           | 15,3                            |
| 11 | 17,000           | 6,0                             | 28 | 27,821           | 36,9                            |
| 12 | 17,540           | 17,0                            | 29 | 28,519           | 23,8                            |
| 13 | 17,838           | 16,9                            | 30 | 29,340           | 27,0                            |
| 14 | 18,780           | 51,3                            | 31 | 30,179           | 17,2                            |
| 15 | 19,819           | 50,4                            | 32 | 31,356           | 12,9                            |
| 16 | 20,220           | 38,8                            | 33 | 32,360           | 13,0                            |
| 17 | 20,680           | 30,8                            |    |                  |                                 |

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется исходной точкой экзотермического пика при 261,6 ± 5°C на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма С соединения

формулы (I) характеризуется пиковым значением экзотермического пика при  $267,5 \pm 5^{\circ}\text{C}$  на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическая форма С соединения формулы (I) характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), показанной на фиг. 9.

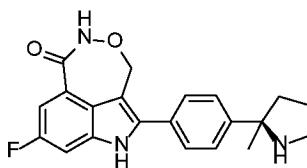
В настоящей заявке дополнительно предусмотрена кристаллическая форма D соединения формулы (I), которая представляет собой аморфную форму, характеризующуюся порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения, показанной на фиг. 1.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму D соединения формулы (I) получают из соединения 1 в присутствии органического растворителя и хлористоводородной кислоты.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму D соединения формулы (I) получают путем перемешивания соединения 1 в присутствии органического растворителя и хлористоводородной кислоты, обеспечения кристаллизации и фильтрования.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы D соединения формулы (I) органический растворитель, описанный выше, выбран из этилацетата.

В настоящей заявке соединение 1 характеризуется структурой, показанной ниже,



Соединение 1

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму A соединения формулы (I) получают из кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму A соединения формулы (I) получают путем нагревания и перемешивания кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму A соединения



формулы (I) получают путем нагревания и перемешивания кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе, охлаждения для кристаллизации и фильтрования.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы A соединения формулы (I), описанной выше, органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, тетрагидрофурана и этилацетата, и предпочтительно ацетона.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы A соединения формулы (I), описанной выше, объемно-мольное соотношение органического растворителя и кристаллической формы D соединения формулы (I) составляет 2-10 мл:1 ммоль и предпочтительно 4-6 мл:1 ммоль.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы A соединения формулы (I), описанной выше, температура нагревания составляет 40-80°C и предпочтительно 40-60°C.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы A соединения формулы (I), описанной выше, температура нагревания представляет собой температуру кипения органического растворителя.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы A соединения формулы (I), описанной выше, время перемешивания составляет 10-48 часов и предпочтительно 16-48 часов.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы A соединения формулы (I), описанной выше, кристаллизацию проводят путем охлаждения до 25-35°C, предпочтительно 25-30°C.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрена кристаллическая форма A соединения формулы (I), полученная из кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе, где кристаллическая форма A соединения формулы (I) имеет кристаллические характеристики кристаллической формы A, описанной выше.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму A соединения формулы (I) получают из кристаллической формы D соединения формулы (I) в растворителе, выбранном из одного из или смешанного растворителя из двух или более из ацетона, тетрагидрофурана и этилацетата.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму А соединения формулы (I) получают из кристаллической формы D соединения формулы (I) в ацетоне.

В некоторых вариантах осуществления настоящей заявки кристаллическую форму В соединения формулы (I) получают из кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму В соединения формулы (I) получают путем нагревания и перемешивания кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму В соединения формулы (I) получают путем нагревания и перемешивания кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе, охлаждения для кристаллизации и фильтрования.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы В соединения формулы (I), описанной выше, органический растворитель выбран из ацетонитрила.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы В соединения формулы (I), описанной выше, объемно-мольное соотношение органического растворителя и кристаллической формы D соединения формулы (I) составляет 2-10 мл:1 ммоль и предпочтительно 4-6 мл:1 ммоль.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы В соединения формулы (I), описанной выше, температура нагревания составляет 30-80°C и предпочтительно 40-60°C.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы В соединения формулы (I), описанной выше, температура нагревания представляет собой температуру кипения органического растворителя.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы В соединения формулы (I), описанной выше, время перемешивания составляет 10-48 часов и предпочтительно 16-48 часов.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы В соединения формулы (I), описанной выше, кристаллизацию проводят путем охлаждения до

25-35°C, предпочтительно 25-30°C.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрена кристаллическая форма В соединения формулы (I), полученная из кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе, где кристаллическая форма В соединения формулы (I) имеет кристаллические характеристики кристаллической формы В, описанной выше.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму В соединения формулы (I) получают из кристаллической формы D соединения формулы (I) в ацетонитриле.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму С соединения формулы (I) получают путем обеспечения диссоциации кристаллической формы D соединения формулы (I) в присутствии органического растворителя и основания и затем в присутствии хлористоводородной кислоты.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму С соединения формулы (I) получают путем обеспечения диссоциации кристаллической формы D соединения формулы (I) в присутствии органического растворителя и основания, разделения фаз, перемешивания в присутствии хлористоводородной кислоты, обеспечения кристаллизации и фильтрования.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы С соединения формулы (I), описанной выше, органический растворитель для диссоциации выбран из этилацетата.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы С соединения формулы (I), описанной выше, основание для диссоциации выбрано из группы, состоящей из бикарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, бикарбоната калия и карбоната натрия, и предпочтительно бикарбоната натрия.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы С соединения формулы (I), описанной выше, основание для диссоциации находится в форме насыщенного водного раствора основания.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы С соединения формулы (I), описанной выше, соотношение моль:объем:объем кристаллической формы D соединения формулы (I) и органического растворителя и насыщенного водного раствора основания для диссоциации составляет

1 ммоль:12-20 мл:4-10 мл и предпочтительно 1 ммоль:12-16 мл:4-6 мл.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы С соединения формулы (I), описанной выше, диссоциацию проводят при перемешивании в течение 8-12 минут и предпочтительно 10 минут.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы С соединения формулы (I), описанной выше, хлористоводородная кислота находится в органическом растворителе, выбранном из группы, состоящей из этилацетата, хлороформа, тетрахлорида углерода и диоксана, и предпочтительно этилацетата.

В одном варианте осуществления настоящей заявки при получении кристаллической формы С соединения формулы (I), описанной выше, эквивалентное соотношение кристаллической формы D соединения формулы (I) и хлористоводородной кислоты составляет 1:0,85.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрена кристаллическая форма С соединения формулы (I), полученная из кристаллической формы D соединения формулы (I) в органическом растворителе, где кристаллическая форма С соединения формулы (I) имеет кристаллические характеристики кристаллической формы С, описанной выше.

В одном варианте осуществления настоящей заявки кристаллическую форму С соединения формулы (I) получают из кристаллической формы D соединения формулы (I) в этилацетате.

Хлористоводородная кислота, описанная в данном документе, может находиться в готовой к применению форме, полученной в виде раствора путем введения газообразного HCl в органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из этилацетата, хлороформа, тетрахлорида углерода и диоксана, и предпочтительно этилацетата.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрена кристаллическая композиция на основе соединения формулы (I), где кристаллическая форма соединения формулы (I), описанного выше, составляет 50% или больше, предпочтительно 75% или больше, более предпочтительно 90% или больше и наиболее предпочтительно 95% или больше кристаллической композиции по весу. Кристаллическая композиция может дополнительно содержать другие кристаллические или некристаллические формы соединения формулы (I) в небольших количествах.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), описанного

выше, кристаллической формы соединения формулы (I), описанной выше, или кристаллической композиции на основе соединения формулы (I), описанной выше; при этом фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или другое вспомогательное вещество.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрено применение соединения формулы (I), описанного выше, кристаллической формы соединения формулы (I), описанной выше, кристаллической композиции на основе соединения формулы (I), описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения, ассоциированного с рецептором PARP.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрено применение соединения формулы (I), описанного выше, кристаллической формы соединения формулы (I), описанной выше, кристаллической композиции на основе соединения формулы (I), описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше, в предупреждении или лечении нарушения, ассоциированного с рецептором PARP.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрен способ предупреждения или лечения нарушения, ассоциированного с рецептором PARP, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного выше, кристаллической формы соединения формулы (I), описанной выше, кристаллической композиции на основе соединения формулы (I), описанной выше, или фармацевтической композиции, описанной выше.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрены соединение формулы (I), описанное выше, кристаллическая форма соединения формулы (I), описанная выше, кристаллическая композиция на основе соединения формулы (I), описанная выше, или фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в качестве ингибитора PARP.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрены соединение формулы (I), описанное выше, кристаллическая форма соединения формулы (I), описанная выше, кристаллическая композиция на основе соединения формулы (I), описанная выше, или фармацевтическая композиция, описанная выше, для применения в предупреждении или лечении нарушения, ассоциированного с рецептором PARP.

В одном варианте осуществления настоящей заявки млекопитающее представляет собой человека.

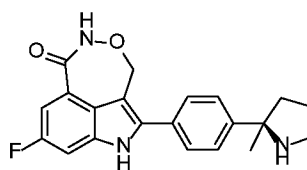
В одном варианте осуществления настоящей заявки нарушение, ассоциированное с рецептором PARP, выбрано из группы, состоящей из опухоли или рака.

В одном варианте осуществления настоящей заявки нарушение, ассоциированное с рецептором PARP, выбрано из рака молочной железы.

В другом аспекте в настоящей заявке предусмотрен способ получения соединения формулы (I) или его кристаллической формы, где способ включает нагревание и перемешивание аморфной формы соединения формулы (I) в органическом растворителе, охлаждение для кристаллизации и фильтрование с получением кристаллической формы; при этом аморфная форма соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения, показанной на фиг. 1; в способе получения кристаллической формы органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, тетрагидрофурана и этилацетата, и предпочтительно ацетона. Предпочтительно кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму А.

В одном варианте осуществления настоящей заявки в способе получения кристаллической формы объемно-мольное соотношение органического растворителя и аморфной формы соединения формулы (I) составляет 2-10 мл:1 ммоль и предпочтительно 4-6 мл:1 ммоль.

В одном варианте осуществления настоящей заявки в способе получения кристаллической формы аморфную форму соединения формулы (I) получают путем перемешивания соединения 1 в присутствии органического растворителя и хлористоводородной кислоты, обеспечения кристаллизации и фильтрования; при этом органический растворитель выбран из этилацетата; соединение 1 характеризуется следующей структурой:



Соединение 1

В настоящей заявке фармацевтическая композиция может быть составлена в определенной лекарственной форме, и путь введения предпочтительно представляет собой пероральное введение, парентеральное введение (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное введение), ректальное введение и т. п. Например, подходящие лекарственные формы для перорального введения включают таблетки, капсулы, гранулы, порошкообразные препараты, пилули, порошки, пастилки, сиропы или суспензии; подходящие лекарственные формы для парентерального введения включают водные или неводные растворы или эмульсии для

инъекции; подходящие лекарственные формы для ректального введения включают суппозитории с гидрофильными или гидрофобными носителями. Лекарственные формы, описанные выше, также при необходимости могут быть составлены для быстрого, замедленного или модифицированного высвобождения активного ингредиента.

Фармацевтическая композиция, раскрытая в данном документе, может быть изготовлена с применением способов, широко известных в уровне техники, таких как традиционное смешивание, растворение, гранулирование, дражирование, измельчение, эмульгирование и лиофилизирование.

Кристаллическая форма, описанная в данном документе, может присутствовать в форме, отличной от сольвата, или в форме сольвата, например, гидрата.

В настоящей заявке порошковая рентгеновская дифрактограмма образца определяется при следующих условиях: прибор: рентгеновский дифрактометр DX-2700BH от (Dandong Naoyuan Instrument Co., Ltd., Китай); мишень: Cu:K $\alpha$ ; длина волны  $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$ ; диапазон угла  $2\theta$ : 3-40°; рассеивающая щель: 1 мм; щель детектора: 0,3 мм; противорассеивающая щель: 1 мм; напряжение и ток трубки-мишени Cu: 40 кВ, 30 мА.

В настоящей заявке спектр DSC измеряют при следующих условиях: прибор: дифференциальный сканирующий калориметр METTLER TOLEDO DSC1; диапазон температуры: 40-350°C; скорость нагревания: 10°C/мин.

В настоящей заявке термогравиметрический анализ (TGA) проводят при следующих условиях: прибор: термогравиметрический анализатор TA TGA550; скорость потока: 40 мл/мин; диапазон температуры: 40-500°C; скорость нагревания: 10°C/мин.

Следует отметить, что на порошковой рентгеновской дифрактограмме положение и относительная интенсивность пика может варьировать вследствие измерительных приборов, способов/условий измерения и других факторов. Для любой конкретной кристаллической формы положение пика может иметь погрешность, и измерение  $2\theta$  характеризуется погрешностью, составляющей  $\pm 0,2^\circ$ . Таким образом, эту погрешность следует учитывать при определении каждой кристаллической формы, и кристаллические формы в пределах этой допустимой погрешности находятся в объеме настоящей заявки.

Следует отметить, что для такой же кристаллической формы положение эндотермического пика на термограмме DSC может варьировать вследствие измерительных приборов, способов/условий измерения и других факторов. Для любой конкретной кристаллической

формы положение эндотермического пика может характеризоваться погрешностью, составляющей  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ . Таким образом, эту погрешность следует учитывать при определении каждой кристаллической формы, и кристаллические формы в пределах этой допустимой погрешности находятся в объеме настоящей заявки.

Следует отметить, что для такой же кристаллической формы положение температуры, соответствующей потери веса на термограмме TGA, может варьировать вследствие измерительных приборов, способов/условий измерения и других факторов. Для любой конкретной кристаллической формы положение температуры, соответствующей потери веса, может характеризоваться погрешностью, составляющей  $\pm 5^{\circ}\text{C}$ . Таким образом, эту погрешность следует учитывать при определении каждой кристаллической формы, и кристаллические формы в пределах этой допустимой погрешности находятся в объеме настоящей заявки.

### Технические эффекты

Соединение 1, раскрытое в данном документе, характеризуется выраженной ингибирующей активностью в отношении PARP1-киназы и превосходной антипролиферативной активностью в отношении клеток MDA-MB-436 с мутацией BRCA1, и в то же время оно не характеризуется подавляющей активностью в отношении клеток MDA-MB-231 с BRCA дикого типа, что показывает, что соединение, раскрытое в данном документе, является превосходным в отношении селективности и безопасности. Соединение 1, раскрытое в данном документе, также характеризуется некоторым ингибирующим эффектом в отношении поли-АДФ-рибозилирования. Кроме того, соединение 1, раскрытое в данном документе, характеризуется превосходными фармакокинетическими свойствами, так как оно является стабильным в процессе метаболизма *in vivo* и характеризуется высокой биологической доступностью. В целом, соединение, раскрытое в данном документе, не только является превосходным по активности и легко синтезируемым, а также является превосходным по фармакокинетическим свойствам.

Кристаллическая форма соединения формулы (I), описанная в данном документе, характеризуется стабильными свойствами, проявляет хорошую стабильность при условиях высокой влажности, высокой температуры и т. п., и также проявляет хорошую стабильность при условиях длительного испытания. Кристаллическая форма соединения формулы (I), описанная в данном документе, имеет преимущество в отношении фармацевтической активности, фармакокинетики, биологической доступности, стабильности, чистоты, простоты получения и т. п. и может удовлетворять требованиям к лекарственному средству с



точки зрения производства, хранения, транспортировки, составления и т. п.

### **Определения и описание**

Если не указано иное, то предполагается, что следующие термины и фразы, применяемые в данном документе, имеют следующие значения. Определенные фразу или термин, если конкретно не определено иное, не следует считать неопределенными или неясными, но следует понимать в соответствии с их общепринятым значением. Предполагается, что ссылка на торговое наименование относится к соответствующему ему коммерческому продукту или его активному ингредиенту.

«Млекопитающее» включает человека, домашних животных, таких как лабораторные млекопитающие и домашние питомцы (например, кошка, собака, свинья, корова, овца, коза, лошадь, кролик), и неодомашненных млекопитающих, таких как дикие млекопитающие.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к составу соединения, раскрытого в данном документе, со средой-носителем, обычно признаваемой в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающему, такому как человек. Среда-носитель включает все фармацевтически приемлемые носители для ее применения. Фармацевтическая композиция способствует введению соединения в организм.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству лекарственного средства или средства, которое является достаточным для обеспечения необходимого эффекта и является нетоксичным. Определение эффективного количества варьирует от человека к человеку. Оно зависит от возраста и общего состояния субъекта, а также конкретного применяемого активного вещества. Подходящее эффективное количество в каждом случае может быть определено специалистами в данной области техники путем проведения традиционных испытаний.

Термины «лечить» или «лечение» означают введение соединения или состава, описанных в данном документе, с целью облегчения или устранения заболевания или одного или более симптомов, связанных с заболеванием, и включают:

- (i) подавление заболевания или болезненного состояния, т. е. остановку его развития, и
- (ii) смягчение заболевания или болезненного состояния, т. е. обеспечение их ремиссии.

Термин «предупреждать» или «предупреждение» означает введение соединения или состава, описанного в данном документе, для предупреждения заболевания или одного или более

симптомов, связанных с заболеванием, включая предупреждение возникновения заболевания или болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее имеет предрасположенность к болезненному состоянию, но у которого оно еще не было диагностировано.

В настоящей заявке термин «фармацевтически приемлемый носитель» относится к носителю, который вводят вместе с активным ингредиентом, которые не вызывают значительного раздражающего воздействия на организм или не ухудшают биологическую активность и свойства активного соединения. Для дополнительной информации касательно носителей ссылка может быть сделана на *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), которая включена в данный документ посредством ссылки.

В настоящей заявке термин «комнатная температура» относится к 20-30°C.

В настоящей заявке термин «EtOAc» обозначает этилацетат.

Слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» или «содержащий» или эквиваленты, следует интерпретировать в открытом, неисключительном смысле, т.е. «включает без ограничения», что указывает на то, что помимо перечисленных элементов, компонентов и процедур, могут также охватываться другие неопределенные элементы, компоненты и процедуры.

Если иное явно не определено в данном документе, термины в единственном числе охватывают термины во множественном числе и наоборот.

Если иное не указано в данном документе, значения параметров (включая значения  $2\theta$ , условия реакции) следует понимать как модифицированные с помощью термина «приблизительно», чтобы отражать погрешность измерения и т.п., существующее в значениях, например, существует погрешность, составляющая  $\pm 5\%$  относительно заданного значения.

Все патенты, заявки на патенты и другие указанные публикации явным образом включены в данный документ посредством ссылки с целью описания и раскрытия. Эти публикации представлены только по причине того, что они были раскрыты до даты подачи настоящей заявки. Все утверждения относительно дат этих документов или описания содержания этих документов основаны на информации, доступной заявителю, и не являются каким-либо признанием правильности дат или содержания этих документов. Кроме того, в любой стране

или регионе любая ссылка на эти публикации в данном документе не должна пониматься как признание того, что публикации являются частью общеизвестных знаний в данной области техники.

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

Фиг. 1 представляет собой рентгенограмму XRPD кристаллической формы D соединения формулы (I).

Фиг. 2 представляет собой рентгенограмму XRPD кристаллической формы A соединения формулы (I), полученной способом I в примере 2.

Фиг. 3 представляет собой термограмму DSC кристаллической формы A соединения формулы (I).

Фиг. 4 представляет собой термограмму TGA кристаллической формы A соединения формулы (I).

Фиг. 5 представляет собой рентгенограмму XRPD кристаллической формы B соединения формулы (I).

Фиг. 6 представляет собой термограмму DSC кристаллической формы B соединения формулы (I).

Фиг. 7 представляет собой термограмму TGA кристаллической формы B соединения формулы (I).

Фиг. 8 представляет собой рентгенограмму XRPD кристаллической формы C соединения формулы (I).

Фиг. 9 представляет собой термограмму DSC кристаллической формы C соединения формулы (I).

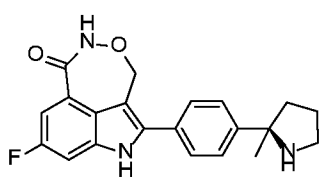
Фиг. 10 представляет собой эллипсоидный график трехмерной структуры кристаллической формы A соединения формулы (I).

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

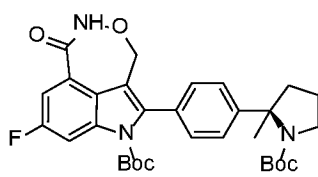
Ниже настоящее изобретение подробно описано с помощью примеров. Однако это не ограничивает объем настоящей заявки неблагоприятным образом. Соединения, раскрытые в

данном документе, могут быть получены с применением различных способов синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, включая конкретные варианты осуществления, перечисленные ниже, варианты осуществления, полученные путем их комбинирования с другими способами химического синтеза, и их эквиваленты, известные специалистам в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения примеры настоящей заявки. Специалистам в данной области будет очевидно, что могут быть сделаны различные изменения и модификации в отношении конкретных вариантов осуществления без отступления от сути и объема настоящей заявки.

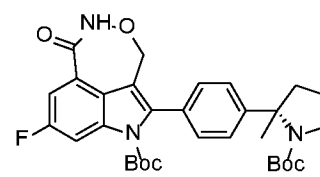
### Пример 1. Получение соединения 1



Соединение 1

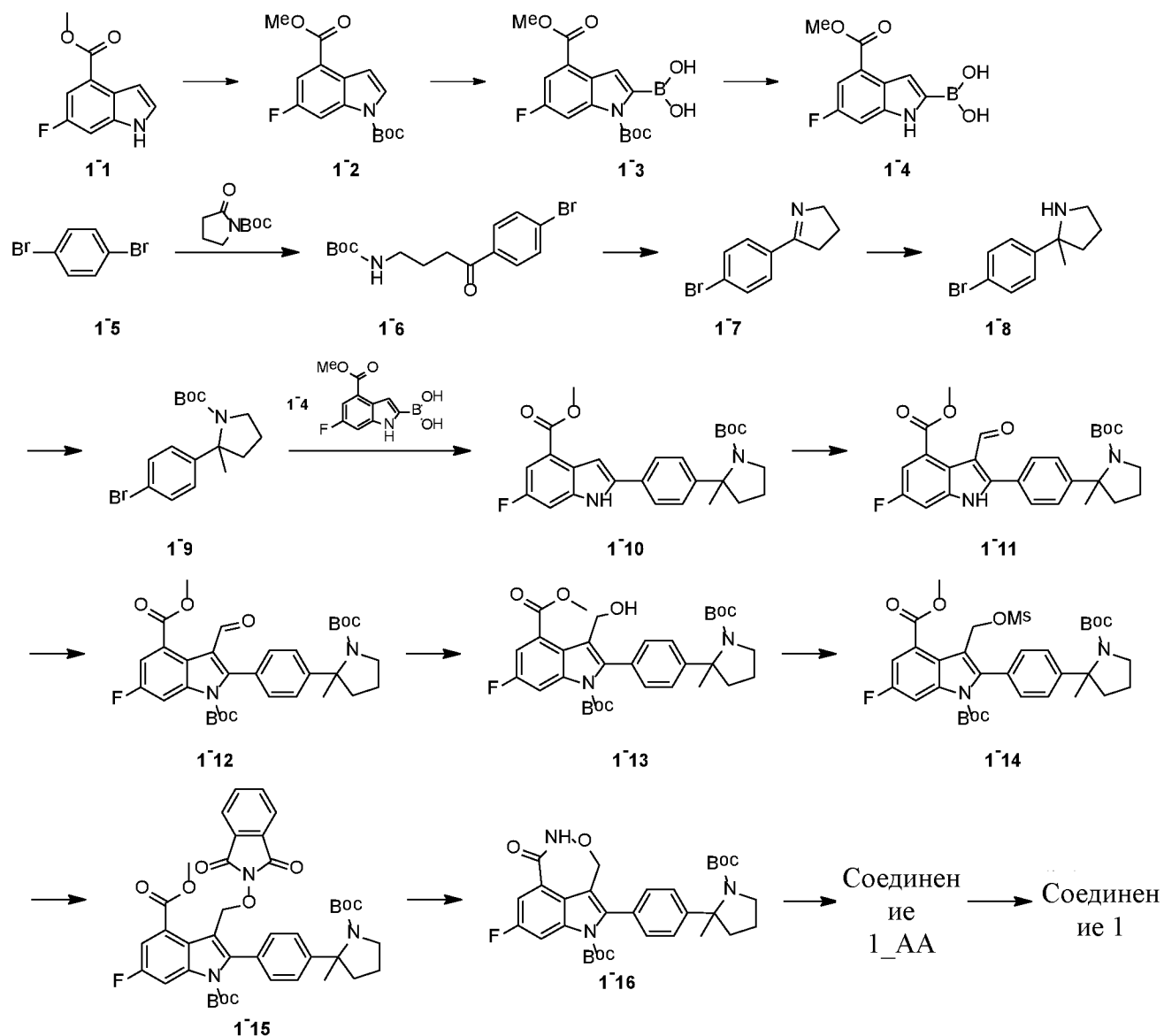


Соединение 1\_AA



Соединение 1\_BB

28



Стадия А. 1-1 (25 г, 129,42 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл) и добавляли триэтиламин (26,19 г, 258,83 ммоль), 4-диметиламинопиридин (3,16 г, 25,88 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбонат (31,07 г, 142,36 ммоль) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную систему промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (80 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-2.

Стадия В. Диизопропиламин (13,80 г, 136,38 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (60 мл), и к реакционной системе по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 47,73 мл) при -78°C в атмосфере азота. Добавление по каплям завершали в пределах получаса. Реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение получаса, и затем по каплям добавляли в другую трехгорлую колбу, содержащую раствор 1-2 (25 г, 285,14 ммоль) и триизопропилборат (24,05 г, 127,86 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл), при 0°C в атмосфере азота. Добавление

по каплям завершали быстро при 0°C. Реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Раствор уксусной кислоты (50 мл) затем добавляли к реакционной системе, чтобы погасить реакцию. Полученный раствор разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл  $\times$  3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл  $\times$  3) и насыщенным соевым раствором (40 мл  $\times$  2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт суспендировали с ацетонитрилом (100 мл) и водным раствором (300 мл) и осадок на фильтре высушивали с помощью масляного насоса с получением 1-3.

Стадия C. 1-3 (45 г, 133,49 ммоль) добавляли к раствору трифторуксусной кислоты (200 мл) при 0°C в виде трех порций и реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Затем реакционный раствор выливали в ледяную воду (300 мл) с осаждением твердого вещества и получали осадок на фильтре, и затем концентрировали его при пониженном давлении с помощью масляного насоса с получением 1-4.

Стадия D. 1-5 (25 г, 105,98 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100,00 мл) и полученную смесь добавляли по каплям в трехгорлую колбу, содержащую магниевую стружку (2,58 г, 105,98 ммоль) и йод (489,05 мг, 1,93 мкмоль), при 70°C в атмосфере азота. Добавление по каплям завершали в пределах получаса. Реакционный раствор перемешивали при 70°C в течение 1 ч и затем охлаждали до 20°C. Реакционный раствор добавляли по каплям в другую трехгорлую колбу, содержащую раствор *трет*-бутил-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (17,84 г, 96,34 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл), при -70°C в атмосфере азота. Добавление по каплям завершали в пределах получаса. Реакционный раствор перемешивали при -70°C в течение 2 ч, затем нагревали до 10°C и перемешивали в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (60 мл) добавляли к реакционной системе, чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл  $\times$  3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 1-6.

Стадия E. 1-6 (50 г, 146,10 ммоль) добавляли к трифторуксусной кислоте (250 мл) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционный раствор доводили до значения pH = 14 с помощью 40% водного раствора гидроксида натрия и осаждали желтое твердое вещество. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали небольшим количеством воды и подвергали ротационному выпариванию с

получением 1-7.

Стадия F. 1-7 (15 г, 66,94 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл). Реакционную систему охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота и к реакционной системе по каплям добавляли диэтилэфират трифторида бора (19 г, 133,87 ммоль). Добавление по каплям завершали в пределах получаса. Реакционную систему перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение получаса. Затем к реакционной системе по каплям добавляли раствор метиллития (1,6 М, 83,67 мл). Реакционную систему медленно нагревали до  $78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 19,5 ч. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, и добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (100 мл), чтобы погасить реакцию. Затем добавляли воду (30 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом ( $80\text{ мл} \times 3$ ). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора ( $30\text{ мл} \times 2$ ), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-8.

Стадия G. 1-8 (16 г, 66,63 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл) и добавляли триэтиламин (20,23 г, 199,88 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$  с последующим добавлением ди-*трет*-бутилдикарбоната (29,08 г, 133,26 ммоль). Реакционную систему перемешивали при  $15^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при пониженном давлении. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (60 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали этилацетатом ( $80\text{ мл} \times 3$ ). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора ( $30\text{ мл} \times 3$ ), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-9.

Стадия H. 1-9 (9 г, 26,45 ммоль) и 1-4 (7,52 г, 31,74 ммоль) растворяли в диметиловом эфире этиленгликоля (100 мл) и воде (20 мл) и добавляли бикарбонат натрия (6,67 г, 79,35 ммоль) и дихлорид [1,1-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]палладия (1,72 г, 2,65 ммоль). Реакционную систему три раза продували азотом и перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную систему концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при пониженном давлении. Добавляли насыщенный солевой раствор (60 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом ( $60\text{ мл} \times 3$ ). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 1-10.

Стадия I. Оксалилхлорид (5,61 г, 44,20 ммоль) добавляли к дихлорметану (150 мл) и медленно по каплям добавляли *N,N*-диметилформамид (4,85 г, 66,30 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Затем 1-10 (10 г, 22,10 ммоль) растворяли в дихлорметане (50 мл) и добавляли к реакционной системе при 0°C. Реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. К реакционной системе добавляли 10% водный раствор ацетата аммония (100 мл) и тетрагидрофуран (100 мл), чтобы погасить реакцию, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (45 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл × 3) и насыщенным солевым раствором (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-11.

Стадия J. 1-11 (10,62 г, 22,10 ммоль) растворяли в дихлорметане (80 мл) и добавляли триэтиламин (6,71 г, 66,30 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбонат (9,65 г, 44,20 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (810,01 мг, 6,63 ммоль) при 0°C. Реакционную систему перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при пониженном давлении. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (60 мл) добавляли и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-12.

Стадия K. 1-12 (12,75 г, 21,96 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и метаноле (25 мл). Реакционную систему охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид натрия (1,25 г, 32,94 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (80 мл) добавляли к реакционной системе, чтобы погасить реакцию. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-13.

Стадия L. 1-13 (12,79 г, 21,95 ммоль) растворяли в дихлорметане (150 мл) и добавляли триэтиламин (4,44 г, 43,90 ммоль) с последующим добавлением метансульфонилхлорида (3,02 г, 26,34 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную систему перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную систему концентрировали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при пониженном давлении и добавляли этилацетат (80 мл). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония



(30 мл × 2) и насыщенным соевым раствором (20 мл × 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-14.

Стадия М. 1-14 (14,45 г, 21,87 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (150 мл) и добавляли карбонат натрия (4,64 г, 43,74 ммоль) и *N*-гидроксифталиимид (5,35 г, 32,80 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 65°C в течение 12 ч. Водный раствор (60 мл) добавляли к реакционной системе и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл × 3) и насыщенным соевым раствором (50 мл × 3), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 1-15.

Стадия N. 1-15 (15 г, 20,61 ммоль) растворяли в метаноле (200 мл) и добавляли 98% гидразингидрат (3,10 г, 61,83 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 65°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. Реакционную систему фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 1-16.

Стадия О. Соединение 1-16 разделяли на колонке для хиральной HPLC (разделительная колонка: AD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: 0,1% аммиак в изопропанол; градиент элюирования: 25% - 25%, 2,7 мин; 400 мин) с получением **1\_АА** (время удержания = **2,161 мин**, значение ее (энантиомерного избытка): 100%) и **1\_ВВ** (время удержания = **2,353 мин**, значение ее (энантиомерного избытка): 97%).

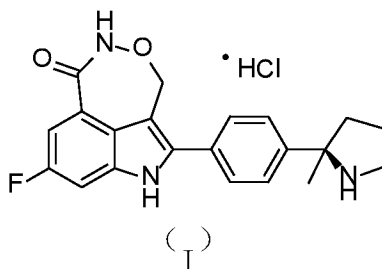
Способ измерения значения ее (энантиомерного избытка): аналитическая колонка: Amusoat 50 мм × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: 10%-20% изопропанол (0,05% диэтиламин) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм.

Стадия Р. С **1\_АА** подвергали реакции удаления защитной группы с помощью трифторуксусной кислоты с получением **соединения 1** (время = 3,461 мин, значение ее (энантиомерного избытка): 98%).

Способ измерения значения ее (энантиомерного избытка): разделительная колонка: Chiralcel Cellucoat 50 мм × 4,6 мм I.D., 3 мкм; подвижная фаза: 10%-40% изопропанол (0,05% диэтиламин) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 3 мл/мин; длина волны: 220 нм.

**Соединение 1.**  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, дейтерированный диметилсульфоксид)  $\delta$  = 12,00 (br s, 1H), 11,30 (br s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,62 (br d,  $J$  = 7,75 Гц, 4H), 7,45 (br d,  $J$  = 9,13 Гц, 2H), 5,44 (br d,  $J$  = 14,51 Гц, 1H), 5,14-5,31 (m, 1H), 2,99-3,42 (m, 2H), 1,89-2,23 (m, 4H), 1,53 (br s, 3H).

**Пример 2. Получение кристаллических форм А, В, С и D соединения формулы (I)**



**Получение кристаллической формы D.**

Стадия 1. Газообразный HCl вводили в EtOAc (100 мл) при температуре от -40 до -20°C для получения раствора HCl/EtOAc (хлорид водорода в этилацетате, 7 моль, 100 мл).

Стадия 2. Соединение **1\_AA** (10 г, 17,68 ммоль) добавляли к вышеуказанному раствору порциями при температуре от -20 до -10°C. Холодную баню удаляли после добавления. Реакционный раствор нагревали естественным образом до приблизительно 20°C и его перемешивали в течение 3 ч. Большое количество твердого вещества осаждали.

Стадия 3. Смесь фильтровали и промывали три раза этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Твердое вещество собирали и высушивали в печи в течение 16 ч с получением кристаллической формы D соединения формулы (I).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,15 (br s, 1H), 11,30 (s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 7,61-7,75 (m, 4H), 7,39-7,51 (m, 2H), 5,45 (br d,  $J$  = 14,79 Гц, 1H), 5,23 (br dd,  $J$  = 7,40, 14,73 Гц, 1H), 3,29-3,36 (m, 2H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,14-2,30 (m, 2H), 2,05 (br d,  $J$  = 4,16 Гц, 1H), 1,60 (s, 3H).

**Получение кристаллической формы А.**

Способ I.

Кристаллическую форму D (1 г, 2,49 ммоль) соединения формулы (I) добавляли к 10 мл ацетона. Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали до приблизительно 30°C и фильтровали. Твердое вещество собирали и высушили при 35-40°C с получением кристаллической формы А соединения формулы (I).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 12,24-12,06 (m, 1H), 11,41-11,22 (m, 1H), 10,39 (br s, 1H), 9,50-8,97 (m, 1H), 7,79-7,59 (m, 4H), 7,55-7,33 (m, 2H), 5,56-5,37 (m, 1H), 5,31-5,15 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,15 (br s, 2H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

#### Способ II.

Кристаллическую форму D соединения формулы (I) (200 мг, 0,50 ммоль) добавляли к 2 мл этилацетата и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 48 ч и фильтровали. Твердое вещество собирали и высушили при 35-40°C с получением кристаллической формы A соединения формулы (I).

#### Способ III.

Кристаллическую форму D соединения формулы (I) (200 мг, 0,50 ммоль) добавляли к 2 мл тетрагидрофурана, и полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 48 ч и фильтровали. Твердое вещество собирали и высушили при 35-40°C с получением кристаллической формы A соединения формулы (I).

#### Получение кристаллической формы B.

Кристаллическую форму D соединения формулы (I) (1 г, 2,49 ммоль) добавляли к 10 мл ацетонитрила и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч, охлаждали до приблизительно 30°C и фильтровали. Твердое вещество собирали и высушили с получением кристаллической формы B соединения формулы (I).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 12,14 (d,  $J$  = 3,1 Гц, 1H), 11,30 (s, 1H), 10,47 (br s, 1H), 9,27 (br d,  $J$  = 9,5 Гц, 1H), 7,76-7,60 (m, 4H), 7,45 (dt,  $J$  = 2,3, 9,5 Гц, 2H), 5,56-5,38 (m, 1H), 5,22 (dd,  $J$  = 7,9, 14,8 Гц, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,34 (br d,  $J$  = 7,0 Гц, 1H), 2,38 (br d,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 2,29-2,13 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,07 (s, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,59 (s, 3H).

#### Получение кристаллической формы C.

Кристаллическую форму D соединения формулы (I) (10 г, 2,49 ммоль) добавляли к 40 мл этилацетата и затем добавляли насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин и фазы разделяли. Твердое вещество высушили и затем добавляли в подходящую реакционную колбу, и охлаждали до -20°C. Затем медленно добавляли по каплям раствор хлорида водорода в этилацетате (0,5 М, 4,23 мл, 0,85 эквивалента). После добавления по каплям полученную смесь естественным образом

охлаждали до комнатной температуры, обеспечивали осуществление реакции в течение 2,5 ч и фильтровали. Твердое вещество собирали и высушили с получением кристаллической формы С соединения формулы (I).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,11-12,19 (m, 1H), 11,30 (s, 1H), 10,41 (br s, 1H), 9,20-9,35 (m, 1H), 7,63-7,72 (m, 4H), 7,42-7,50 (m, 2H), 5,45 (br d,  $J = 15,28$  Гц, 1H), 5,23 (dd,  $J = 7,15$ , 14,86 Гц, 1H), 3,44-3,66 (m, 1H), 3,31-3,36 (m, 1H), 2,33-2,45 (m, 1H), 2,14-2,29 (m, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,60 (s, 3H).

### Экспериментальный пример 1. Испытание стабильности кристаллической формы А и кристаллической формы В соединения формулы (I)

#### 1. Предварительное изучение стабильности

Условия изучения. Стабильность кристаллической формы А и кристаллической формы В одновременно изучали при 60°C и 75% влажности. Результаты являются следующими.

| Кристаллическая форма   | Предварительное изучение стабильности<br>(содержание, %) |         |
|-------------------------|----------------------------------------------------------|---------|
|                         | 60°C 75% RH                                              |         |
|                         | День 0                                                   | День 10 |
| Кристаллическая форма А | 99,73                                                    | 99,72   |
| Кристаллическая форма В | 99,09                                                    | 98,93   |

#### 2. Ускоренное испытание

Условия изучения. Образцы кристаллической формы А соединения формулы (I) упаковывали в двухслойные фармацевтические пакеты из полиэтилена низкой плотности. Каждый слой фармацевтического пакета из полиэтилена низкой плотности герметизировали, затем пакеты помещали в пакеты из алюминиевой фольги, и пакеты из алюминиевой фольги термогерметизировали. Ускоренное испытание проводили при 40°C  $\pm$  2°C и 75  $\pm$  5% RH. Результаты являются следующими.

| Элементы обнаружения | Исходные значения       | 40°C $\pm$ 2°C /75 $\pm$ 5%RH |                         |                         |                         |
|----------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                      |                         | Месяц 1                       | Месяц 2                 | Месяц 3                 | Месяц 6                 |
| Внешний вид          | Землисто-желтый порошок | Землисто-желтый порошок       | Землисто-желтый порошок | Землисто-желтый порошок | Землисто-желтый порошок |

| Элементы обнаружения      | Исходные значения                   | 40°C±2°C /75±5%RH        |                          |                                       |                                       |
|---------------------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                           |                                     | Месяц 1                  | Месяц 2                  | Месяц 3                               | Месяц 6                               |
| Содержание                | 98,0%                               | 96,2%                    | 96,9%                    | 96,9%                                 | 97,5%                                 |
| Общее содержание примесей | 0,45%                               | 0,75%                    | 0,78%                    | 0,62%                                 | 0,93%                                 |
| Изомер                    | Не поддается обнаружению            | Не поддается обнаружению | Не поддается обнаружению | Не поддается обнаружению              | Не поддается обнаружению              |
| Содержание воды           | 2,07%                               | 2,50%                    | 2,26%                    | 1,89%                                 | 2,14%                                 |
| XRPD                      | В качестве эталонной рентгенограммы | Нет данных               | Нет данных               | Соответствует рентгенограмме в день 0 | Соответствует рентгенограмме в день 0 |

Вывод. Кристаллическая форма А и кристаллическая форма В соединения формулы (I) характеризуются хорошей стабильностью.

### Экспериментальный пример 2. Анализ с применением фермента PARP-1

**Материалы:** испытуемые соединения; набор для анализа HT Universal Chemiluminescent PARP (приобретен у TREVIGEN); PBS (забуференный фосфатом солевой раствор, приобретен в Wisent); Triton X-100 (приобретен в Macklin); многорежимный планшет-ридер Envision (PerkinElmer).

#### Состав набора для анализа HT Universal Chemiluminescent PARP

| Состав                                            | Объем       | Условия хранения |
|---------------------------------------------------|-------------|------------------|
| PARP-HSA, 10 ед./мкл                              | 50 мкл      | -20°C.           |
| 20X буфер PARP (2 флакона)                        | 2 × 500 мкл | -80°C            |
| 10X смесь PARP                                    | 300 мкл     | -80°C            |
| Покрытые гистонами лунки с полосками белого цвета | 96 лунок    | 4°C              |
| 10X Strep-Diluent                                 | 2 мл        | 4°C              |
| Strep-HRP                                         | 30 мкл      | 4°C              |
| PeroxyGlow™ A                                     | 6 мл        | 4°C              |
| PeroxyGlow™ B                                     | 6 мл        | 4°C              |
| 10X активированная ДНК                            | 300 мкл     | -20°C.           |

#### Процедуры.

(I) Получение реагентов.

1. Промывочный раствор: Triton X-100 добавляли к  $1 \times$  PBS с конечной концентрацией Triton X-100, составляющей 0,1%.
2.  $1 \times$  буфер PARP:  $20 \times$  буфера PARP в наборе разбавляли 20-кратно водой для получения  $1 \times$  буфера PARP, который применяли для получения соединений, растворов ферментов и растворов субстратов.
3.  $1 \times$  раствор Strep-Diluent:  $10 \times$  Strep-Diluent в наборе разбавляли 10-кратно водой с получением  $1 \times$  раствора Strep-Diluent.

#### (II) Получение испытуемых соединений.

Испытуемые соединения разбавляли от 200 мкМ до 2,56 нМ. Концентрация DMSO составляла 100%. По 2 мкл каждого из ингибиторов при различных градиентах концентрации добавляли в промежуточный планшет, содержащий соединение, и затем добавляли 38 мкл  $1 \times$  буфера PARP. Оба хорошо смешивали для применения, и концентрация DMSO составляла 5% в этот раз.

#### (III) Процедуры.

- a)  $1 \times$  буфер PARP добавляли в тестовый планшет в расчете 50 мкл на лунку и тестовый планшет инкубировали при 25°C в течение 30 мин.
- b) После завершения инкубации жидкость в тестовом планшете удаляли и каждое из соединений с различными градиентами концентрации пипетировали из промежуточного планшета, содержащего соединение, и добавляли в тестовый планшет в расчете 10 мкл на лунку. Образцы были представлены в двух повторностях.
- c) Раствор фермента (0,5 МЕ) добавляли в тестовый планшет в расчете 15 мкл на лунку. Соединение и фермент совместно инкубировали при 25°C в течение 10 мин.
- d) После завершения инкубации 25 мкл  $1 \times$  смеси PARP (содержащей 2,5 мкл  $10 \times$  смеси PARP, 2,5 мкл  $10 \times$  активированной ДНК и 20 мкл  $1 \times$  буфера PARP) добавляли в каждую лунку тестового планшета. Тестовый планшет инкубировали при 25°C в течение 1 ч. Конечные концентрации соединений составляли от 2 мкМ до 0,0256 нМ, и концентрация DMSO составляла 1%.
- e) После завершения инкубации тестовый планшет дважды промывали промывочным раствором в расчете 200 мкл на лунку и затем дважды промывали PBS в расчете 200 мкл на

лунку.

f) Strep-HRP в наборе разбавляли 500-кратно с помощью 1 × раствора Strep-Diluent. Полученный раствор добавляли в тестовый планшет в расчете 50 мкл на лунку и тестовый планшет инкубировали при 25°C в течение 1 ч.

g) После завершения инкубации тестовый планшет дважды промывали промывочным раствором в расчете 200 мкл на лунку и затем дважды промывали PBS в расчете 200 мкл на лунку.

PeroxyGlow A и B из набора смешивали в соотношении 1:1 и смешанный раствор добавляли в тестовый планшет в расчете 100 мкл на лунку. Результаты хемилюминесценции непосредственно считывали с применением многорежимного планшет-ридера Envision PerkinElmer со временем интеграции, составляющим 0,5 с.

**Анализ данных.** Исходные данные преобразовывали в показатель ингибирования с применением уравнения (образец – мин)/(макс. – мин) × 100%, и значение IC<sub>50</sub> затем приводили в соответствие с кривой с применением метода с четырьмя параметрами (полученными из модели «log(ингибитор) в сравнении с переменным наклоном кривой отклика» в GraphPad Prism). В таблице 4 проиллюстрирована ингибирующая активность соединения 1, раскрытого в данном документе, в отношении фермента PARP1.

### Результаты.

Ингибирующая активность соединения 1, раскрытого в данном документе, в отношении киназы PARP-1 определяли вышеуказанным методом, и полученные данные по ингибирующей активности *in vitro* соединения 1 в отношении фермента (IC<sub>50</sub>) показана в таблице 4.

**Таблица 4. Активность соединения 1 в отношении фермента PARP-1**

| Испытуемое соединение | PARP1 (IC <sub>50</sub> , нМ) |
|-----------------------|-------------------------------|
| Соединение 1          | 2,3                           |

**Вывод.** Соединение 1 проявляет превосходную ингибирующую активность в отношении PARP1.

### Экспериментальный пример 3. Исследование антипролиферативной активности с

### применением клеток MDA-MB-436 CTG

**Материалы:** испытуемые соединения; среда RPMI-1640; фетальная бычья сыворотка; антибиотик пенициллин/стрептомицин; клетки MDA-MB-436; многорежимный планшет-ридер Envision (PerkinElmer).

#### Методология.

##### 1. Процедуры.

Клетки MDA-MB-436 высевали в белый 96-луночный планшет посредством добавления 80 мкл суспензии клеток (содержащих 3000 клеток MDA-MB-436) в каждую лунку. Планшет с клетками инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> в течение ночи.

Испытуемые соединения серийно разводили 5-кратно до 8-ой концентрации с помощью многоканальной пипетки, т. е. от 2 мМ до 26 нМ, в двух повторностях. 78 мкл среды добавляли в промежуточный планшет и серийно разбавленное соединение переносили в промежуточный планшет в расчете 2 мкл на лунку. После хорошего перемешивания смесь переносили в планшет с клетками в расчете 20 мкл на лунку. Планшет с клетками инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> в течение 7 дней. Другой планшет с клетками предоставляли для считывания значений сигнала в день добавления соединения и такие значения сигнала применяли в качестве максимальных значений при проведении анализа данных. Promega CellTiter-Glo добавляли в планшет с клетками в расчете 25 мкл на лунку и сигналы люминесценции стабилизировали посредством инкубации в течение 10 мин при комнатной температуре. Считывания осуществляли с применением многорежимного планшет-ридера Envision PerkinElmer.

Promega CellTiter-Glo добавляли в планшет с клетками в расчете 25 мкл на лунку и сигналы люминесценции стабилизировали посредством инкубации в течение 10 мин при комнатной температуре. Считывания осуществляли с применением многорежимного планшет-ридера Envision PerkinElmer.

2. Анализ данных. Исходные данные в показатель ингибирования с применением уравнения (образец – мин)/(макс. – мин) × 100%, и значение IC<sub>50</sub> затем приводили в соответствие с кривой с применением метода с четырьмя параметрами (полученными из модели «log(ингибитор) в сравнении с переменным наклоном кривой отклика» в GraphPad



Prism). В таблице 5 проиллюстрирована подавляющая активность соединений, раскрытых в данном документе, в отношении пролиферации клеток MDA-MB-436.

**Результаты.** Полумаксимальные ингибирующие концентрации ( $IC_{50}$ ) соединения 1 и кристаллической формы А соединения формулы (I) относительно пролиферации *in vitro* показаны в таблице 5.

**Таблица 5. Подавляющая активность соединения 1 и кристаллической формы А соединения формулы (I) в отношении пролиферации клеток MDA-MB-436**

| Соединение   | MDA-MB-436<br>( $IC_{50}$ , нМ) | Соединение                                           | MDA-MB-436<br>( $IC_{50}$ , нМ) |
|--------------|---------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Соединение 1 | 12,3                            | Кристаллическая<br>форма А соединения<br>формулы (I) | 8,4                             |

**Вывод.** Соединение 1 и кристаллическая форма А соединения формулы (I) характеризуется превосходной антипролиферативной активностью относительно клеток MDA-MB-436 с мутацией BRCA1, при этом кристаллическая форма А соединения формулы (I) проявляет значительную антипролиферативную активность в отношении клеток MDA-MB-436 с мутацией BRCA1.

**Экспериментальный пример 4. Исследование антипролиферативной активности с применением клеток MDA-MB-231 CTG**

**Материалы:** испытуемые соединения; среда R DMEM; фетальная бычья сыворотка; антибиотик пенициллин/стрептомицин; клетки MDA-MB-231; многорежимный планшет-ридер Envision.

**Процедуры.**

Клетки MDA-MB-231 высевали в белый 96-луночный планшет посредством добавления 80 мкл суспензии клеток (содержащих 5000 клеток MDA-MB-231) в каждую лунку. Планшет с клетками инкубировали в инкубаторе с  $CO_2$  в течение ночи.

Восемь концентраций подготавливали для каждого соединения. Испытуемые соединения серийно 3-кратно разбавляли до 8-ой концентрации с помощью многоканальной пипетки, т. е. от 2 мМ до 920 нМ, в двух повторностях. 78 мкл среды добавляли в промежуточный планшет и серийно разбавленное соединение переносили в промежуточный планшет в расчете 2 мкл на лунку. После хорошего перемешивания смесь переносили в планшет с клетками в расчете

20 мкл на лунку. Планшет с клетками инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> в течение 3 дней. Другой планшет с клетками предоставляли для считывания значений сигнала в день добавления соединения и такие значения сигнала применяли в качестве максимальных значений при проведении анализа данных. Promega CellTiter-Glo добавляли в планшет с клетками в расчете 25 мкл на лунку и сигналы люминесценции стабилизировали посредством инкубации в течение 10 мин при комнатной температуре. Считывания осуществляли с применением многорежимного планшет-ридера Envision PerkinElmer.

Promega CellTiter-Glo добавляли в планшет с клетками в расчете 25 мкл на лунку и сигналы люминесценции стабилизировали посредством инкубации в течение 10 мин при комнатной температуре. Считывания осуществляли с применением многорежимного планшет-ридера Envision PerkinElmer.

**Анализ данных.** Исходные данные преобразовывали в показатель ингибирования с применением уравнения  $(\text{образец} - \text{мин})/(\text{макс.} - \text{мин}) \times 100\%$ , и значение IC<sub>50</sub> затем приводили в соответствие с кривой с применением метода с четырьмя параметрами (полученными из модели «log(ингибитор) в сравнении с вариабельным наклоном кривой отклика» в GraphPad Prism). В таблице 6 проиллюстрирована подавляющая активность соединения, раскрытого в данном документе, в отношении пролиферации клеток MDA-MB-231.

**Результаты.** Антипролиферативную активность соединения 1 в отношении клеток MDA-MB-231 с BRCA дикого типа определяли вышеуказанным методом, и полумаксимальная ингибирующая концентрация (IC<sub>50</sub>) соединения 1 в отношении пролиферации *in vitro* показана в таблице 6.

**Таблица 6. Антипролиферативная активность соединения 1 в отношении BRCA дикого типа**

| Соединение   | MDA-MB-231 (IC <sub>50</sub> , мкМ) |
|--------------|-------------------------------------|
| Соединение 1 | > 10                                |

**Вывод.** Соединение 1 характеризуется низкой подавляющей активностью относительно клеток MDA-MB-231 с BRCA дикого типа, что показывает, что соединение 1 характеризуется превосходной селективностью.

**Экспериментальный пример 5. Исследование антипролиферативной активности в**

### отношении рибозилирования, опосредованного PAR

**Материалы для осуществления эксперимента:** испытываемые соединения; среда F12K; клетки LoVo; мышинные моноклональные антитела к поли(АДФ-рибоза); козьи антитела к IgG мыши, конъюгированные с FITC; пероксид водорода; DAPI; PBS; метанол; ацетон; Tween-20; сухое обезжиренное молоко; многорежимный планшет-ридер Envision.

#### Получение реагентов.

День первый. Клетки LoVo высевали в планшет в расчете 60000 клеток/лунка и затем инкубировали в течение ночи при 37°C/5% CO<sub>2</sub>.

День второй. Получали реагенты.

1. Промывочный раствор: Tween-20 добавляли к 1 × PBS, и конечная концентрация Tween-20 составляла 0,05%.
2. Блокирующий раствор: сухое обезжиренное молоко добавляли в промывочный раствор, и конечная концентрация сухого обезжиренного молока составляла 5%.
3. Раствор для иммобилизации клеток: метанол и ацетон смешивали в соотношении 7:3.

Получение испытываемых соединений. Промежуточный планшет 1, содержащий соединение: соединение разбавляли с помощью DMSO и PBS до получения конечных концентраций, составляющих от 10 мкМ до 0,13 нМ, и концентрация DMSO составляла 1%. Промежуточный планшет 2, содержащий соединение: соединение разбавляли с помощью DMSO и PBS, содержащего 50 мМ пероксида водорода, до получения конечных концентраций, составляющих от 10 мкМ до 0,13 нМ, и концентрация DMSO составляла 1%.

#### Процедуры.

1. Надосадочную жидкость клеток удаляли и соединение переносили из промежуточного планшета 1, содержащего соединение, в планшет с клетками в расчете 40 мкл на лунку, и планшет с клетками инкубировали при 37°C в течение 30 мин.

Лунки, содержащие соединение: соединение, 1% DMSO.

Отрицательный и положительный контроль: добавляли 1% DMSO.

Холостой контроль: лунки без клеток, добавляли PBS.

2. После завершения инкубации соединение переносили из промежуточного планшета 2, содержащего соединение, в планшет с клетками в расчете 40 мкл на лунку, и конечная концентрация  $\text{H}_2\text{O}_2$  составляла 25 мМ.

Лунки, содержащие соединение: соединение + 25 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Положительный и отрицательный контроль: 1% DMSO + 25 мМ  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Холостой контроль: лунки без клеток, добавляли PBS.

4. После завершения инкубации планшет с клетками промывали один раз с помощью PBS, предварительно охлажденного на льду, и добавляли по 100 мкл на лунку предварительно охлажденного раствора для иммобилизации клеток. После того, как планшет с клетками оставляли при  $-20^\circ\text{C}$  в течение 10 мин, раствор для иммобилизации клеток удаляли.

5. После сушки потоком воздуха планшет с клетками промывали с помощью PBS в расчете 200 мкл на лунку и затем PBS удаляли.

6. Блокирующий раствор добавляли в планшет с клетками в расчете 100 мкл на лунку и планшет с клетками инкубировали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, после чего блокирующий раствор удаляли.

7. Антитела к PAR разбавляли в блокирующем растворе в соотношении 1:50, добавляли в планшет с клетками в расчете 25 мкл на лунку и затем планшет с клетками инкубировали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 60 мин.

Лунки с отрицательным контролем: блокирующий раствор добавляли в расчете 25 мкл/лунка.

Лунки с холостым контролем: блокирующий раствор добавляли в расчете 25 мкл/лунка.

8. После завершения инкубации планшет с клетками 4 раза промывали промывочным раствором в расчете 200 мкл на лунку, каждый раз по 3 мин. Промывочный раствор затем удаляли.

9. Блокирующий раствор, содержащий разбавленные в соотношении 1:50 козьи антитела к IgG мыши, конъюгированные с FITC, и 0,5 мкг/мл DAPI, добавляли в планшет с клетками в расчете 25 мкл на лунку и затем клеточный планшет инкубировали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 60 мин.

10. После завершения инкубации планшет с клетками 4 раза промывали промывочным

раствором в расчете 200 мкл на луну, каждый раз по 3 мин.

11. После удаления жидкости соответствующие показатели флуоресценции считывали с применением Envision: FITC: 480 нм и 530 нм; DAPI: 360 нм и 460 нм.

**Анализ данных.** Исходные данные нормализовали с применением уравнения (FITC – отрицательный контроль)/(DAPI – холостой контроль), и нормализованные данные преобразовывали в показатель ингибирования с применением уравнения (образец – положительный контроль)/(отрицательный контроль – положительный контроль)  $\times 100\%$ . Значение  $IC_{50}$  затем приводили в соответствие с кривой с применением метода с четырьмя параметрами (полученными из модели «log(ингибитор) в сравнении с переменным наклоном кривой отклика» в GraphPad Prism). В таблице 7 проиллюстрирована ингибирующая активность соединения, раскрытого в данном документе.

**Результат:** полумаксимальная ингибирующая концентрация ( $IC_{50}$ ) соединения 1 в отношении рибозилирования, опосредованного PAR, показана в таблице 7.

**Таблица 7. Ингибирующая активность соединения 1 в отношении рибозилирования, опосредованного PAR**

| Испытуемое соединение | Рибозилирование, опосредованное PAR ( $IC_{50}$ , нМ) |
|-----------------------|-------------------------------------------------------|
| Соединение 1          | 19                                                    |

**Вывод.** Соединение 1 характеризуется значительной ингибирующей активностью в отношении рибозилирования, опосредованного PAR.

**Экспериментальный пример 6. Исследование степени связывания с белками в плазме крови**

Определяли показатели степени связывания с белками для соединения, раскрытого в данном документе, в плазме крови человека, мышей CD-1 и крыс SD. 796 мкл необработанной плазмы крови получали от человека, мышей CD-1 или крыс SD и добавляли 4 мкл рабочего раствора испытуемого соединения (400 мкМ) или рабочего раствора варфарина (400 мкМ) с получением конечной концентрации, составляющей 2 мкМ, как испытуемого соединения, так и варфарина в образце плазмы крови. Образцы хорошо перемешивали. Конечная концентрация органической фазы DMSO составляла 0,5%; 50 мкл образца плазмы крови, содержащего испытуемое соединение и варфарин, пипетировали в планшет для загрузки

образцов (в трех повторностях) и соответствующий объем необработанной плазмы крови или буфера непосредственно добавляли таким образом, чтобы конечный объем в каждой лунке, содержащей образец, составлял 100 мкл. Объемное соотношение плазмы крови и буфера для диализа составляло 1:1. К данным образцам добавляли 400 мкл останавливающего раствора, их применяли в качестве образцов T0 для определения объема извлечения и стабильности. Образцы T0 хранили при 2-8°C для последовательной обработки совместно с другими образцами, подвергнутыми диализу; 150 мкл образца плазмы крови, содержащего испытуемое соединение и варфарин, добавляли в конец для введения лекарственного средства каждой лунки для диализа и 150 мкл необработанного буфера для диализа добавляли в соответствующий принимающий конец лунки для диализа. Затем планшет для диализа герметизировали с помощью газопроницаемой мембраны, помещали в инкубатор при влажных условиях, 5% CO<sub>2</sub> и инкубировали при 37°C в течение 4 ч со встряхиванием при приблизительно 100 об./мин. После завершения диализа 50 мкл образца буфера, подвергнутого диализу, и образца плазмы крови, подвергнутого диализу, пипетировали в новый планшет для загрузки образцов. Соответствующий объем образца необработанной плазмы крови или буфера добавляли к образцам таким образом, чтобы конечный объем в каждой лунке, содержащей образец, составлял 100 мкл, и объемное соотношение плазмы крови и буфера для диализа составляло 1:1. Все образцы подвергали анализу посредством LC/MS после осаждения белка и показатели степени связывания с белками и объема извлечения рассчитывали с применением следующих формул: степень отсутствия связывания с белками (%) =  $100 \times \frac{\text{концентрация лекарственного средства, пропускаемая через мембрану для диализа}}{\text{концентрация лекарственного средства, не пропускаемая через диализат}}$ ; степень связывания с белками (%) =  $100 - \text{степень отсутствия связывания с белками (\%)}$ ; объем извлечения (%) =  $100 \times \frac{(\text{концентрация лекарственного средства, пропускаемая через мембрану для диализа} + \text{концентрация лекарственного средства, не пропускаемая через диализат})}{\text{общая концентрация лекарственного средства перед проведением диализа}}$ .

**Результаты.** Результаты показаны в таблице 8.

**Таблица 8. Показатели степени связывания с белками в плазме крови для соединения 1 у разных видов**

| Испытуемое соединение | Степень связывания с белками в плазме крови |           |          |
|-----------------------|---------------------------------------------|-----------|----------|
|                       | Человек                                     | Мышь CD-1 | Крыса SD |

|              |       |       |       |
|--------------|-------|-------|-------|
| Соединение 1 | 85,1% | 89,6% | 92,3% |
|--------------|-------|-------|-------|

**Вывод.** Соединение 1 характеризуется подходящими показателями степени связывания с белками плазмы крови.

### **Экспериментальный пример 7. Исследование ингибирования в отношении изоферментов цитохрома P450**

Определяли ингибирующую активность испытуемого соединения в отношении разных подтипов человеческого изофермента цитохрома P450. Получали испытуемое соединение, стандартный ингибитор ( $100 \times$  конечная концентрация) и рабочий раствор смешанного субстрата; замороженные в холодильнике при  $-80^{\circ}\text{C}$  микросомы доставали и размораживали. 2 мкл раствора испытуемого соединения и стандартного ингибитора добавляли в соответствующие лунки, и 2 мкл соответствующего растворителя добавляли в лунку с контролем без ингибитора (NIC) и в лунку с холостым контролем (холостой); затем 20 мкл раствора смешанного субстрата добавляли в соответствующие лунки за исключением лунки с холостым контролем (в лунку с холостым контролем добавляли 20 мкл PB); получали раствор микросом печени человека (помечали дату после применения и непосредственно возвращали в холодильник) и затем добавляли во все лунки в расчете 158 мкл на лунку; планшет для образцов помещали на водяную баню при  $37^{\circ}\text{C}$  для предварительной инкубации и затем получали раствор коферментного фактора (NADPH); через 10 мин раствор NADPH добавляли во все лунки в расчете 20 мкл на лунку и встряхивали планшет для образцов для хорошего перемешивания, и затем инкубировали на водяной бане при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин; в соответствующие моменты времени добавляли 400 мкл холодного раствора ацетонитрила (внутренний стандарт: 200 нг/мл толбутамида и лабеталола) для остановки реакции; после хорошего перемешивания смесь в планшете для образцов центрифугировали при 4000 об./мин в течение 20 мин и белки осаждались; собирали 200 мкл надосадочной жидкости и добавляли к 100 мкл воды, и смесь хорошо перемешивали, и затем анализировали посредством LC/MS/MS.

**Результаты.** Результаты показаны в таблице 9.

**Вывод.** Соединение 1 показывают отсутствие или наличие слабого ингибирующего эффекта в отношении 5 ферментов CYP.

**Таблица 9. Результаты ингибирования соединением 1 изофермента цитохрома P450**

| Испытуемое | IC <sub>50</sub> (мкМ) |
|------------|------------------------|
|------------|------------------------|

| соединение   | CYP<br>1A2 | CYP<br>2C9 | CYP2<br>C19 | CYP<br>2D6 | CYP3A4<br>-M |
|--------------|------------|------------|-------------|------------|--------------|
| Соединение 1 | > 50       | > 50       | 8,33        | 11,6       | 32,9         |

### Экспериментальный пример 8. Метаболическая стабильность в микросомах

**Цель:** Испытание метаболической стабильности испытуемого соединения в микросомах печени, полученных от трех видов.

**Процедуры.** 1 мкМ испытуемого соединения и микросом (0,5 мг/мл) инкубировали при 37°C в присутствии системы регенерации NADPH. Положительные контроли представляли собой тестостерон (субстрат 3A4), пропиламин-пропиофенон (субстрат 2D6) и диклофенак (субстрат 2C9). При 37°C положительные контроли инкубировали с микросомами (0,5 мг/мл) в присутствии системы регенерации НАДФН. Реакцию останавливали путем непосредственного смешивания образца с холодным ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт, в различные моменты времени (0, 5, 10, 20, 30 и 60 мин). Соединение и микросомы инкубировали в течение 60 мин в отсутствие системы регенерации NADPH. Один повтор (n = 1) устанавливали в каждый момент времени. Образцы анализировали посредством LC/MS/MS; концентрацию соединения определяли по соотношению площади пика аналита и площади пика внутреннего стандарта.

**Результаты.** Результаты показаны в таблице 10.

**Таблица 10. Стабильность соединения 1 в микросомах печени, полученных от разных видов**

| Соединение   | Остаточное содержание через 60 мин инкубации |       |       |
|--------------|----------------------------------------------|-------|-------|
|              | Человек                                      | Крыса | Мышь  |
| Соединение 1 | 35,9%                                        | 31,8% | 40,7% |

**Вывод.** Соединение 1 характеризуется умеренной стабильностью у всех трех видов: крыса, человек и мышь.

### Экспериментальный пример 9. Исследование фармакокинетики однократной дозы у мышей



**Цели:** Для оценки фармакокинетических свойств у самцов мышей C57BL/6 и для определения концентраций лекарственного средства на основе соединения в плазме крови, печени и спинномозговой жидкости после введения однократной дозы.

**Процедуры.** Выбирали здоровых взрослых самцов мышей C57BL/6 для осуществления внутрижелудочного введения. Кандидатное соединение смешивали с подходящим количеством 10% DMSO/90% (20% гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрин), перемешивали посредством встряхивания и подвергали воздействию ультразвука с получением 0,5 мг/мл прозрачного раствора для дальнейшего применения. После введения мышам дозы 1 мг/кг внутривенно и 5 мг/кг перорально собирали цельную кровь в определенные моменты времени. Плазму крови отделяли и собирали печень и спинномозговую жидкость. После предварительной обработки образцов измеряли концентрацию лекарственного средства посредством LC-MS/MS, и рассчитывали фармакокинетические параметры с применением программного обеспечения Phoenix WinNonlin.

**Результаты.** Результаты показаны в таблице 11.

**Вывод.** Соединение 1 характеризуется хорошей  $AUC_{0-послед.}$  и биологической доступностью у мышей.

**Таблица 11. Результаты исследования по изучению фармакокинетики соединения 1 у мышей и крыс**

| <b>Результаты фармакокинетических исследований (IV: 1 мг/кг PO: 5 мг/кг)</b> | <b>Рукапариб</b> | <b>Соединение 1</b> |
|------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|
| Показатель клиренса (мл/мин/кг)                                              | 99,9             | 41,0                |
| Кажущийся объем распределения (л/кг)                                         | 13,1             | 9,44                |
| $AUC_{0-послед.}$ (внутривенная инъекция, нМ ч)                              | 255              | 958                 |
| $AUC_{0-послед.}$ (пероральное введение, нМ ч)                               | 145              | 1186                |
| Период полувыведения (ч)                                                     | 1,78             | 3,02                |
| Максимальная концентрация (нМ)                                               | 24,8             | 240                 |
| Биологическая доступность (%)                                                | 14,6             | 24,8                |

**Экспериментальный пример 10. Результаты фармакокинетического исследования *in vivo* испытуемого соединения с применением модели, представляющей собой бестимусных мышей BALB/c с подкожным ксенотрансплантатом клеток рака молочной железы человека MDA-MB-436**

**Цель:** Исследование эффективности *in vivo* испытуемого соединения с применением модели, представляющей собой бестимусных мышей BALB/c с подкожным ксенотрансплантатом клеток рака молочной железы человека MDA-MB-436.

**План.**

**Таблица 12. Распределение животных по группам и схема введения в ходе фармакокинетического исследования соединения 1 *in vivo***

| Группы | N <sup>1</sup> | Соединение       | Доза (мг/кг) | Показатель объема введения (мкл/г) <sup>2</sup> | Путь введения | Частота введения |
|--------|----------------|------------------|--------------|-------------------------------------------------|---------------|------------------|
| 1      | 6              | Холостой раствор | --           | 10                                              | РО            | QD × 28 дней     |
| 5      | 6              | Соединение 1     | 12,5         | 10                                              | РО            | QD × 28 дней     |
| 6      | 6              | Соединение 1     | 25           | 10                                              | РО            | QD × 28 дней     |
| 7      | 6              | Соединение 1     | 50           | 10                                              | РО            | QD × 28 дней     |

Примечание: 1. N: число мышей в каждой группе; 2. объем введения: 10μкл/г на основе веса мышей. Если вес тела снижается на более чем 15%, схема введения должна быть отрегулирована соответственно. 3. QD: один раз в день; РО: пероральный путь введения.

**Материалы.** Возраст и вес тела: самки бестимусных мышей BALB/c, возрастом 6-8 недель, 18-22 г. Исследование начинали после 3-7-дневного периода адаптивного кормления. В информационной карте животных каждой клетки представлена в виде этикетки следующая информация о животных: число особей, пол, линия, дата получения, схема, номер исследования, группа и начало обработки. Все клетки, подстилку и питьевую воду стерилизовали перед применением. Клетки, корм и питьевую воду обновляли два раза в неделю. Животных идентифицировали с помощью ушных бирок. Испытуемые образцы: Нирапарибанд и соединение 1. Все испытуемые образцы получали с 10% DMSO + 90% (20% HP-β-CD) в качестве среды-носителя и группе холостого контроля вводили только среду-носитель.

**Процедуры.**

1. Культивирование клеток. Клетки рака молочной железы человека MDA-MB-436 (ATCC, Манассас, штат Вирджиния, США, номер по каталогу: HTB-130) культивировали в среде для культивирования RPMI-1640, содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки и 1% антибиотика-антимикотика, из монослойной культуры *in vitro* в инкубаторе при 37°C/5% CO<sub>2</sub>. Клетки расщепляли трипсином-EDTA два раза в неделю для пересевания согласно традиционной практике. При достижении насыщенности клеток, составлявшей 80-90%, и требуемого количества, клетки собирали, подсчитывали и трансплантировали.
2. Трансплантирование клеток опухоли (трансплантирование опухоли). 0,2 мл ( $1 \times 10^7$  клеток) клеток MDA-MB-436 (вместе с матригелем в объемном соотношении 1:1) подкожно трансплантировали в правый бок каждой мыши, и мышей произвольным образом разделяли по группам для введения после достижения среднего объема опухоли, составлявшего 318 мм<sup>3</sup>.
3. Ежедневное наблюдение за животными: ежедневно велось наблюдение за состоянием здоровья и случаями гибели животных, и регулярные обследования включали наблюдение за влиянием роста опухоли и терапии на ежедневные показатели животных, такие как поведение, потребление корма и воды, изменение веса тела, внешний вид или наличие других отклоняющихся от нормы состояний.
4. Измерение опухоли и экспериментальные индексы: экспериментальные индексы требовались для определения подавления или замедления роста опухоли, или излечения опухоли. Диаметр опухоли измеряли два раза в неделю с помощью штангенциркуля. Объем опухоли рассчитывали с применением следующей формулы:  $V = 0,5 a \times b^2$ , где  $a$  и  $b$  обозначают диаметр по длинной оси и диаметр по короткой оси опухоли соответственно. Противоопухолевую эффективность соединения оценивали посредством TGI (%) или относительной скорости пролиферации опухоли T/C (%). TGI (%) относится к подавлению роста опухоли. Расчет TGI (%):  $TGI (\%) = [(1 - (\text{средний объем опухоли в конце введения в группе с обработкой} - \text{средний объем опухоли в начале введения в группе с обработкой})) / (\text{средний объем опухоли в конце обработки в контрольной группе, получавшей растворитель} - \text{средний объем опухоли в начале обработки в контрольной группе, получавшей растворитель})] \times 100\%$ . Формула для расчета относительной скорости пролиферации опухоли T/C (%) являлась следующей:  $T/C (\%) = T_{RTV} / C_{RTV} \times 100\%$  ( $T_{RTV}$ : RTV для группы с обработкой;  $C_{RTV}$ : RTV для группы отрицательного контроля). Относительный объем опухоли (RTV) рассчитывали на основе результатов измерения опухоли. Формула для расчета являлась следующей:  $RTV = V_t / V_0$ , где  $V_0$  представлял собой средний объем

опухоли, измеренный при разделении на группы и при введении (т. е. d0),  $V_t$  представлял собой средний объем опухоли при конкретном измерении, и данные  $T_{RTV}$  и  $C_{RTV}$  получали в тот же день.

5. Статистический анализ включал среднее значение и стандартное отклонение среднего значения (SEM) объема опухоли в каждый момент времени в каждой группе. Группа с обработкой показала наилучшую общую эффективность в день 27 после введения в конце исследования, и, таким образом, статистический анализ проводили на основе данных для оценки различий между группами. Экспериментальные данные анализировали с применением способов однофакторного ANOVA и Геймса-Ховелла. Все данные анализировали с применением SPSS 17.0.  $p < 0,05$  определяли как значимость.

### Результаты.

1. Вес тела животных применяли в качестве эталонного индекса для косвенного измерения токсичности лекарственного средства. В этой модели никакой другой заболеваемости или смертности не возникало во время исследования.

2. Индексы оценки эффективности испытуемого соединения.

**Таблица 13. Оценка противоопухолевой эффективности испытуемого соединения в модели подкожного ксенотрансплантата клеток рака молочной железы человека MDA-MB-436**

(рассчитанная на основе объема опухоли в день 27 после обработки)

| Группы                    | Объем опухоли ( $\text{мм}^3$ ) <sup>a</sup><br>(день 27) | T/C <sup>b</sup><br>(%) | TGI <sup>b</sup><br>(%) | Значение $p$ <sup>c</sup> |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Холостой раствор          | 1586 ± 267                                                | --                      | --                      | --                        |
| Соединение 1 (12,5 мг/кг) | 377 ± 149                                                 | 23,79                   | 95,34                   | 0,051                     |
| Соединение 1 (25 мг/кг)   | 132 ± 32                                                  | 8,31                    | 114,69                  | 0,025                     |
| Соединение 1 (50 мг/кг)   | 91 ± 14                                                   | 5,76                    | 117,86                  | 0,023                     |

Примечание. а. Среднее ± SEM. b. Подавление роста опухоли рассчитано на основе T/C и TGI. с. Значение  $p$  является значимостью для различия между объемом опухоли в каждой группе с обработкой и объемом опухоли в группе с обработкой средой на день 27.

**Вывод.** Эффективность соединения 1 проявляет зависимость от дозы при каждом заданном градиенте введения доз и превосходное подавление роста опухоли. Как можно увидеть из изменения веса тела, мыши в трех группах с введением доз соединения 1 имеют небольшое изменение веса тела, указывая на хорошую переносимость.

**Экспериментальный пример 11. Параметры элементарной ячейки монокристалла, полученного из кристаллической формы А соединения формулы (I)**

**Монокристалл, полученный из кристаллической формы А соединения формулы (I).**

Образец кристаллической формы А соединения формулы (I) весом 15 мг растворяли в 1 мл раствора этанола/ацетона/воды (2:2:1) при комнатной температуре и раствор образца помещали в частично герметизированную колбу для образца объемом 4 мл для медленного выпаривания при комнатной температуре. На третий день получали желтый объемный кристалл.

**Результаты.**

Эллипсоидный график трехмерной структуры монокристалла, полученного из кристаллической формы А соединения формулы (I), показан на фиг. 10, который находится в R-конфигурации.

**Пример 12. Определение содержания хлорид-иона в кристаллической форме А соединения формулы (I) путем потенциометрического титрования**

Материалы: автоматический потенциометрический титратор, электронные весы, расходомер ультрачистой воды, титрующий раствор нитрата серебра (0,1 моль/л)

Процедура.

- 1) 50 мл очищенной воды добавляли в соответствующий химический стакан и маркировали как холостой раствор.
- 2) Приблизительно 100 мг кристаллической формы А соединения формулы (I) точно взвешивали, добавляли в соответствующий химический стакан и растворяли в 50 мл очищенной воды. Полученный раствор маркировали как раствор испытуемого образца.
- 3) Раствор испытуемого образца и холостой раствор титровали с помощью титрующего раствора нитрата серебра (0,1 моль/л) согласно методу потенциометрического титрования (Общая глава 0701, *Китайская фармакопея*, том IV). Каждый 1 мл титрующего раствора нитрата серебра (0,1 моль/л) эквивалентен 3,545 мг хлора (Cl).

Расчет.

$$\text{Содержание хлорид-иона (\%)} = \frac{F \times (V_{\text{SPL}} - V_0)}{W_{\text{SPL}} \times 1000} \times 100\%$$

в формуле для расчета:

F: титр, каждый 1 мл титрующего раствора нитрата серебра (0,1 моль/л) эквивалентен 3,545 мг хлора (Cl);

$W_{\text{SPL}}$ : вес (г) испытуемого образца;

$V_{\text{SPL}}$ : объем (мл) титрующего раствора нитрата серебра (0,1 моль/л), поглощаемый раствором испытуемого образца;

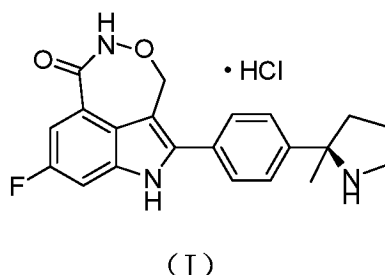
$V_0$ : объем (мл) титрующего раствора нитрата серебра (0,1 моль/л), поглощаемый холостым раствором;

Результаты. Содержание хлорид-иона, как было обнаружено, составляет 8,7% по расчету с применением вышеуказанной формулы.

Вывод. Согласно содержанию хлорид-иона можно сделать вывод, что кристаллическая форма А соединения формулы (I) содержит одну хлористоводородную соль.

# ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма:



2. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма предусматривает 2, 3 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$  и  $25,96 \pm 0,20^\circ$ .

3. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 2, где кристаллическая форма предусматривает 12, 13, 14, 15 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $8,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,88 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,38 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,80 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,76 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,73 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,24 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,56 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,50 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,02 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,48 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,20 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $30,36 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,90 \pm 0,20^\circ$ ,  $33,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $34,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,58 \pm 0,20^\circ$  и  $38,48 \pm 0,20^\circ$ .

4. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 2 или п. 3, где кристаллическая форма характеризуется следующими данными порошковой рентгеновской дифрактограммы:

| № | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) | №  | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) |
|---|------------------------------------|---------------------------------|----|------------------------------------|---------------------------------|
| 1 | 8,593                              | 40,8                            | 20 | 24,021                             | 7,6                             |
| 2 | 11,736                             | 24,5                            | 21 | 25,140                             | 33,1                            |
| 3 | 12,339                             | 28,9                            | 22 | 25,962                             | 46,9                            |
| 4 | 12,559                             | 38,8                            | 23 | 26,836                             | 4,2                             |
| 5 | 13,315                             | 6,3                             | 24 | 27,478                             | 10,7                            |
| 6 | 13,875                             | 5,4                             | 25 | 28,197                             | 9,7                             |
| 7 | 14,701                             | 2,4                             | 26 | 29,323                             | 5,7                             |

|    |        |       |    |        |      |
|----|--------|-------|----|--------|------|
| 8  | 15,376 | 7,5   | 27 | 30,362 | 3,0  |
| 9  | 15,999 | 41,4  | 28 | 31,679 | 10,6 |
| 10 | 17,202 | 16,5  | 29 | 31,981 | 6,0  |
| 11 | 18,795 | 3,0   | 30 | 32,281 | 5,8  |
| 12 | 19,397 | 18,1  | 31 | 32,900 | 2,9  |
| 13 | 19,720 | 4,1   | 32 | 33,586 | 2,2  |
| 14 | 20,759 | 100,0 | 33 | 34,723 | 4,4  |
| 15 | 21,299 | 4,5   | 34 | 35,220 | 2,9  |
| 16 | 21,726 | 4,8   | 35 | 35,977 | 3,5  |
| 17 | 22,241 | 9,8   | 36 | 36,578 | 1,3  |
| 18 | 22,562 | 7,7   | 37 | 38,479 | 2,7  |
| 19 | 23,498 | 4,8   |    |        |      |

как правило, кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 2.

5. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по любому из пп. 2-4, где кристаллическая форма характеризуется исходной точкой при  $285,6 \pm 5^\circ\text{C}$  и/или пиковым значением экзотермического пика при  $288,6 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии; предпочтительно кристаллическая форма характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 3.

6. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма предусматривает 1 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$  и  $23,54 \pm 0,20^\circ$ .

7. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 6, где кристаллическая форма предусматривает 7, 8, 9, 10 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $11,52 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,72 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,62 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,54 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,48 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $25,80 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,28 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,96 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $30,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,74 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,04 \pm 0,20^\circ$ ,  $32,69 \pm 0,20^\circ$ ,  $33,90 \pm 0,20^\circ$ ,  $34,50 \pm 0,20^\circ$ ,  $35,02 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $36,94 \pm 0,20^\circ$ ,  $37,46 \pm 0,20^\circ$  и  $37,92 \pm 0,20^\circ$ .

8. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 6 или п. 7, где кристаллическая форма характеризуется следующими данными порошковой рентгеновской дифрактограммы:



| №  | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) | №  | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) |
|----|------------------------------------|---------------------------------|----|------------------------------------|---------------------------------|
| 1  | 11,519                             | 5,5                             | 16 | 27,962                             | 18,8                            |
| 2  | 13,659                             | 10,9                            | 17 | 28,402                             | 5,4                             |
| 3  | 14,276                             | 7,4                             | 18 | 28,844                             | 3,3                             |
| 4  | 14,721                             | 22,4                            | 19 | 29,819                             | 3,8                             |
| 5  | 15,860                             | 63,9                            | 20 | 30,220                             | 5,7                             |
| 6  | 16,840                             | 5,2                             | 21 | 31,738                             | 7,4                             |
| 7  | 18,299                             | 11,6                            | 22 | 32,040                             | 2,8                             |
| 8  | 18,715                             | 6,7                             | 23 | 32,686                             | 2,3                             |
| 9  | 21,621                             | 100,0                           | 24 | 33,899                             | 4,0                             |
| 10 | 23,141                             | 33,0                            | 25 | 34,500                             | 6,4                             |
| 11 | 23,541                             | 64,0                            | 26 | 35,021                             | 6,1                             |
| 12 | 24,483                             | 5,7                             | 27 | 36,082                             | 5,3                             |
| 13 | 24,838                             | 3,8                             | 28 | 36,941                             | 6,0                             |
| 14 | 25,801                             | 17,7                            | 29 | 37,459                             | 3,7                             |
| 15 | 26,281                             | 22,7                            | 30 | 37,918                             | 2,0                             |

как правило, кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 5.

9. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по любому из пп. 6-8, где кристаллическая форма характеризуется исходной точкой при  $287,4 \pm 5^\circ\text{C}$  и/или пиковым значением экзотермического пика при  $290,6 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии; предпочтительно кристаллическая форма характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 6.

10. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 1, где кристаллическая форма предусматривает 3, 4, 5, 6 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$  и  $24,92 \pm 0,20^\circ$ .

11. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 10, где кристаллическая форма предусматривает 12, 13, 14, 15 или более характеристических пиков, выбранных из группы, состоящей из дифракционных пиков при следующих значениях угла  $2\theta$  на полученной с применением  $\text{CuK}\alpha$ -излучения порошковой рентгеновской дифрактограмме:  $6,46 \pm 0,20^\circ$ ,  $9,59 \pm 0,20^\circ$ ,  $9,94 \pm 0,20^\circ$ ,  $10,58 \pm 0,20^\circ$ ,  $11,42 \pm 0,20^\circ$ ,  $12,44 \pm 0,20^\circ$ ,  $13,40 \pm 0,20^\circ$ ,  $14,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $15,66 \pm 0,20^\circ$ ,  $16,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,00 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,54 \pm 0,20^\circ$ ,  $17,84 \pm 0,20^\circ$ ,  $18,78 \pm 0,20^\circ$ ,  $19,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,22 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $20,98 \pm 0,20^\circ$ ,  $21,70 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,32 \pm 0,20^\circ$ ,  $22,68 \pm 0,20^\circ$ ,  $23,30 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,08 \pm 0,20^\circ$ ,  $24,92 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,14 \pm 0,20^\circ$ ,  $26,86 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $27,82 \pm 0,20^\circ$ ,  $28,52 \pm 0,20^\circ$ ,  $29,34 \pm 0,20^\circ$ ,  $30,18 \pm 0,20^\circ$ ,  $31,36 \pm 0,20^\circ$  и  $32,36 \pm 0,20^\circ$ .

12. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по п. 10 или п. 11, где кристаллическая форма характеризуется следующими данными порошковой рентгеновской дифрактограммы:

| №  | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) | №  | Угол $2\theta$ ( $\pm 0,2^\circ$ ) | Относительная интенсивность (%) |
|----|------------------------------------|---------------------------------|----|------------------------------------|---------------------------------|
| 1  | 6,460                              | 100,0                           | 18 | 20,979                             | 52,1                            |
| 2  | 9,593                              | 13,4                            | 19 | 21,702                             | 50,5                            |
| 3  | 9,941                              | 20,9                            | 20 | 22,321                             | 40,0                            |
| 4  | 10,582                             | 17,7                            | 21 | 22,683                             | 45,0                            |
| 5  | 11,422                             | 17,3                            | 22 | 23,300                             | 51,0                            |
| 6  | 12,438                             | 34,1                            | 23 | 24,080                             | 37,4                            |
| 7  | 13,402                             | 6,3                             | 24 | 24,921                             | 71,2                            |
| 8  | 14,859                             | 18,3                            | 25 | 26,139                             | 21,0                            |
| 9  | 15,664                             | 15,9                            | 26 | 26,855                             | 27,8                            |
| 10 | 16,317                             | 24,0                            | 27 | 27,337                             | 15,3                            |
| 11 | 17,000                             | 6,0                             | 28 | 27,821                             | 36,9                            |
| 12 | 17,540                             | 17,0                            | 29 | 28,519                             | 23,8                            |
| 13 | 17,838                             | 16,9                            | 30 | 29,340                             | 27,0                            |
| 14 | 18,780                             | 51,3                            | 31 | 30,179                             | 17,2                            |
| 15 | 19,819                             | 50,4                            | 32 | 31,356                             | 12,9                            |
| 16 | 20,220                             | 38,8                            | 33 | 32,360                             | 13,0                            |
| 17 | 20,680                             | 30,8                            |    |                                    |                                 |

как правило, кристаллическая форма характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, показанной на фиг. 8.

13. Соединение формулы (I) или его кристаллическая форма по любому из пп. 10-12, где кристаллическая форма характеризуется исходной точкой при  $261,6 \pm 5^\circ\text{C}$  и/или пиковым значением экзотермического пика при  $267,5 \pm 5^\circ\text{C}$  на кривой дифференциальной сканирующей калориметрии; предпочтительно кристаллическая форма характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, показанной на фиг. 9.

14. Кристаллическая композиция на основе соединения формулы (I), где кристаллическая форма соединения формулы (I) по любому из пп. 1-13 составляет 50% или больше, предпочтительно 75% или больше, более предпочтительно 90% или больше и наиболее предпочтительно 95% или больше кристаллической композиции по весу.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его кристаллической формы по любому из пп. 1-13 и/или кристаллической композиции по п. 14, где фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или другое вспомогательное вещество.

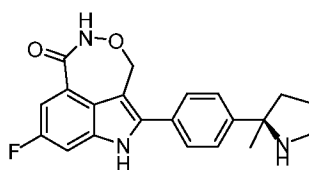
16. Применение соединения формулы (I) или его кристаллической формы по любому из пп. 1-13, кристаллической композиции по п. 14 и фармацевтической композиции по п. 15 в получении ингибитора PARP.

17. Применение соединения формулы (I) или его кристаллической формы по любому из пп. 1-13, кристаллической композиции по п. 14 и фармацевтической композиции по п. 15 в получении лекарственного препарата для предупреждения или лечения нарушения, ассоциированного с рецептором PARP, где предпочтительно нарушение, ассоциированное с рецептором PARP, выбрано из группы, состоящей из опухоли или рака; более предпочтительно нарушение, ассоциированное с рецептором PARP, представляет собой рак молочной железы.

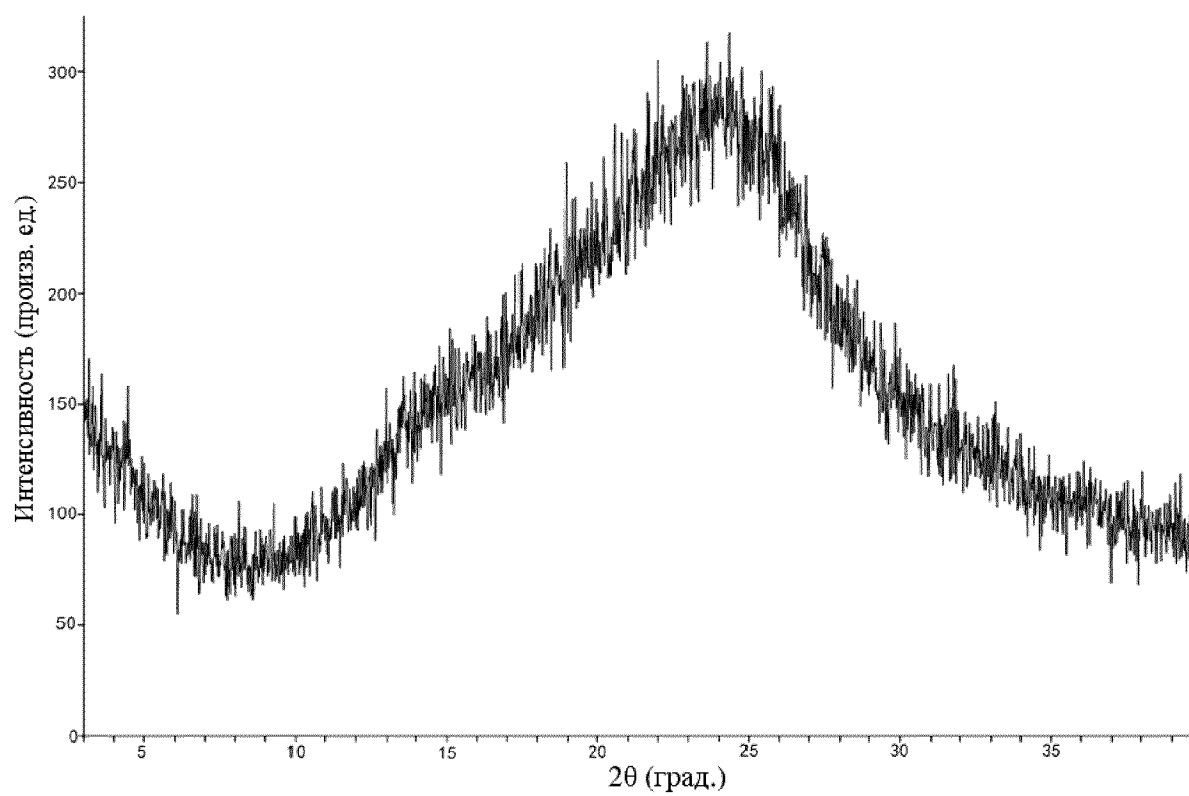
18. Способ получения соединения формулы (I) или его кристаллической формы по любому из пп. 2-4, где способ включает нагревание и перемешивание аморфной формы соединения формулы (I) в органическом растворителе, охлаждение для кристаллизации и фильтрование с получением кристаллической формы; при этом аморфная форма соединения формулы (I) характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, полученной с применением CuK $\alpha$ -излучения, показанной на фиг. 1; в способе получения кристаллической формы органический растворитель выбран из группы, состоящей из ацетона, тетрагидрофурана и этилацетата, и предпочтительно ацетона.

19. Способ получения кристаллической формы по п. 18, где объемно-мольное соотношение органического растворителя и аморфной формы соединения формулы (I) составляет 2-10 мл:1 ммоль и предпочтительно 4-6 мл:1 ммоль.

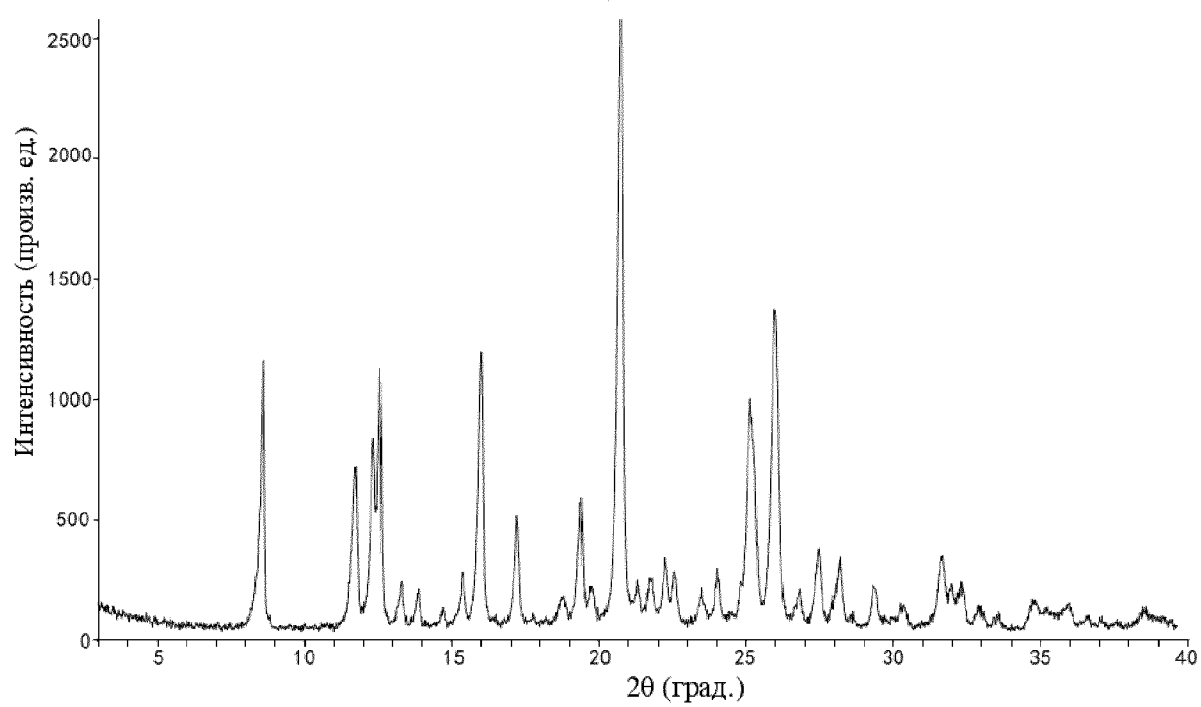
20. Способ получения кристаллической формы по п. 18, где аморфную форму соединения формулы (I) получают путем перемешивания соединения 1 в присутствии органического растворителя и хлористоводородной кислоты, обеспечения кристаллизации и фильтрования; при этом органический растворитель выбран из этилацетата; соединение 1 характеризуется следующей структурой:



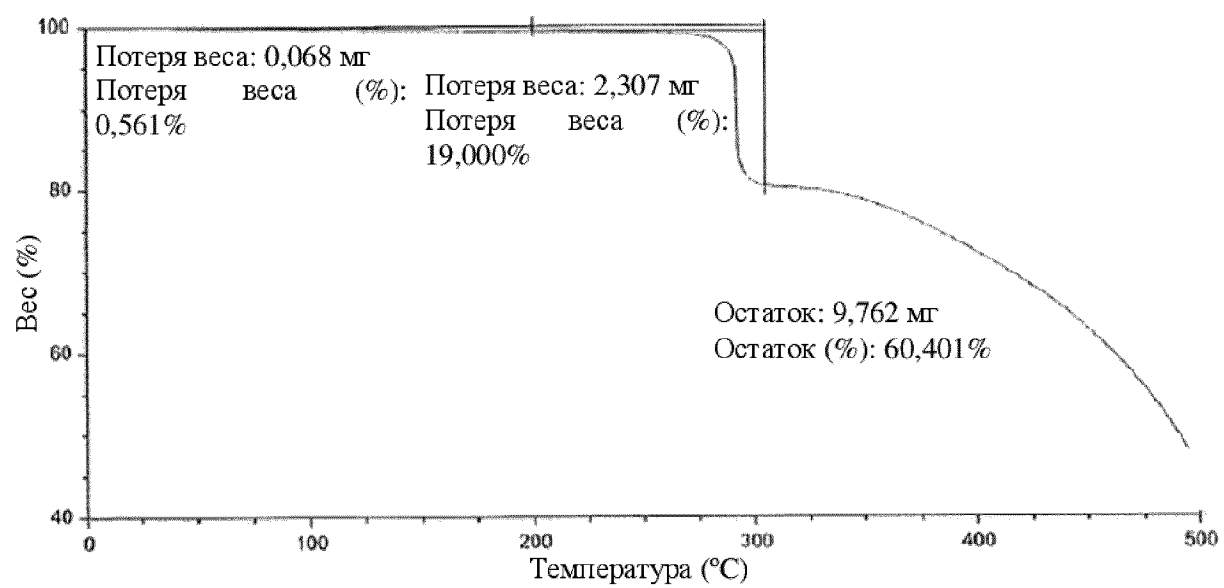
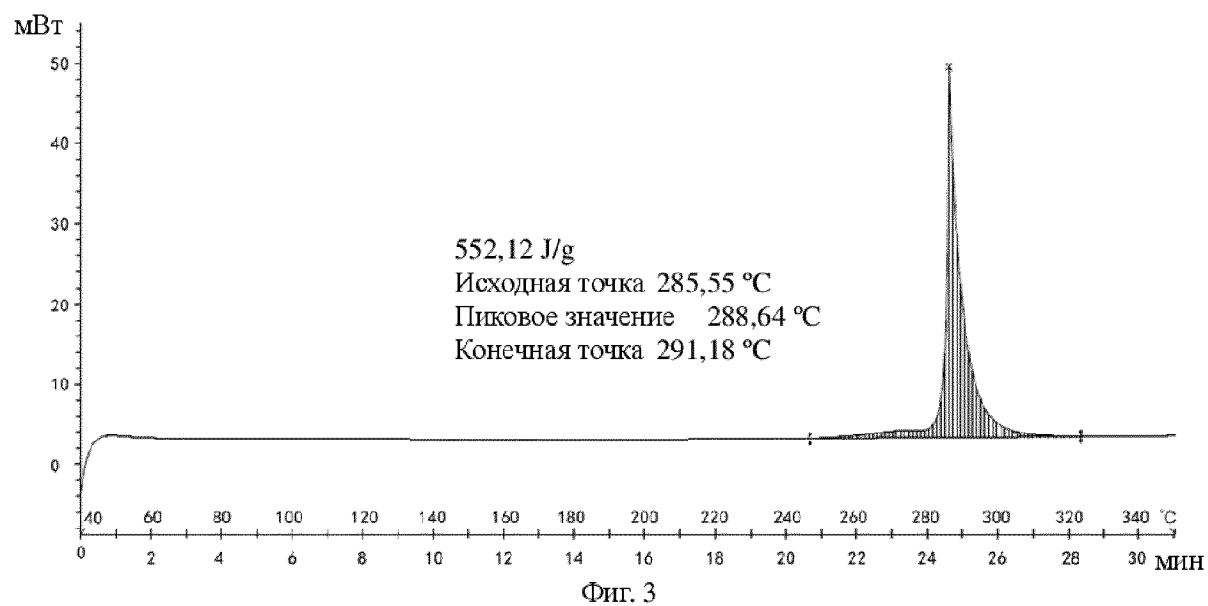
Соединение 1

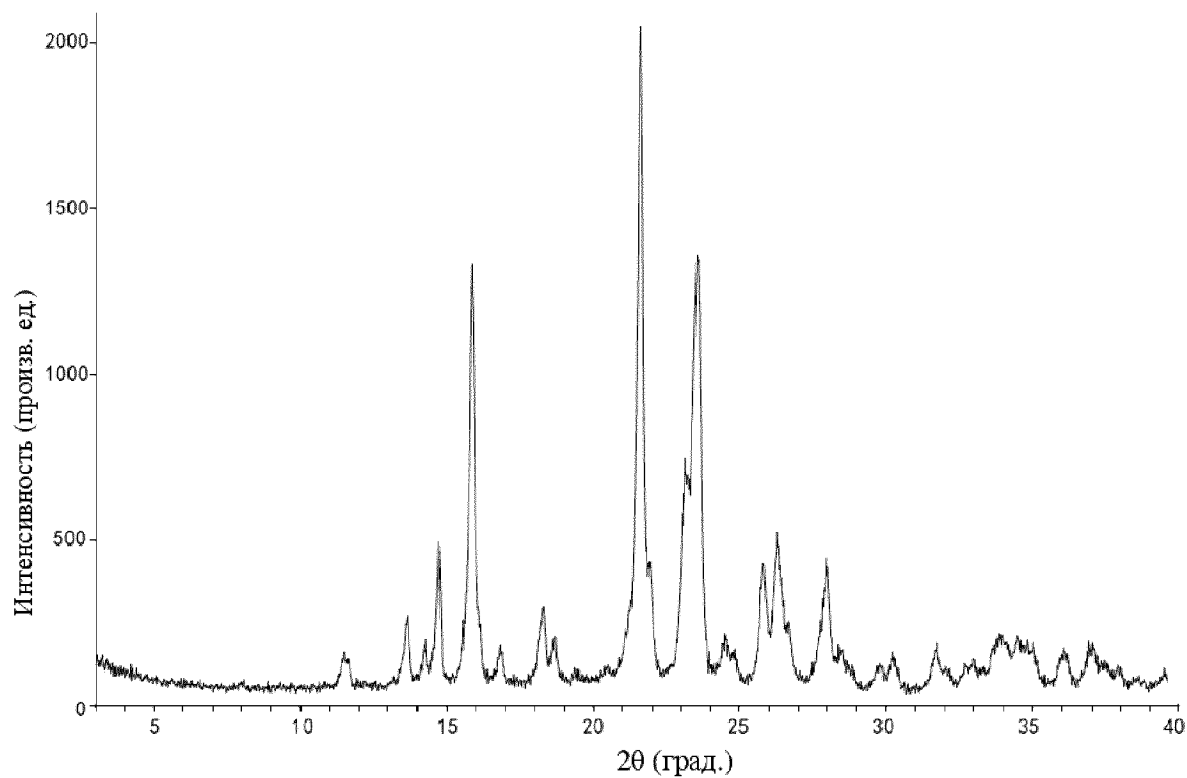


Фиг. 1

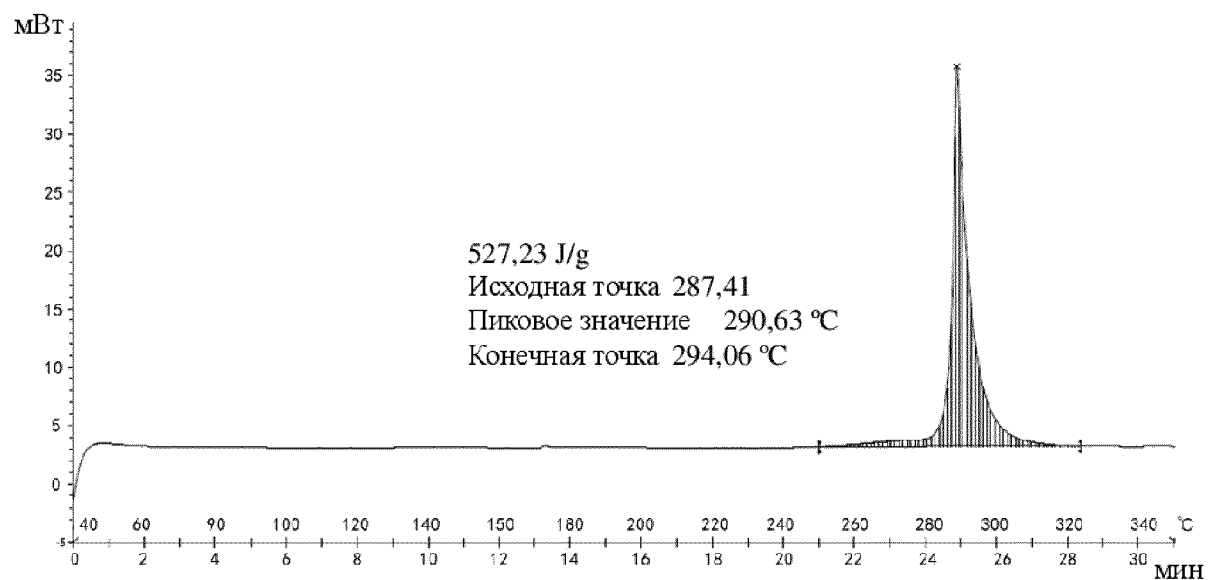


Фиг. 2

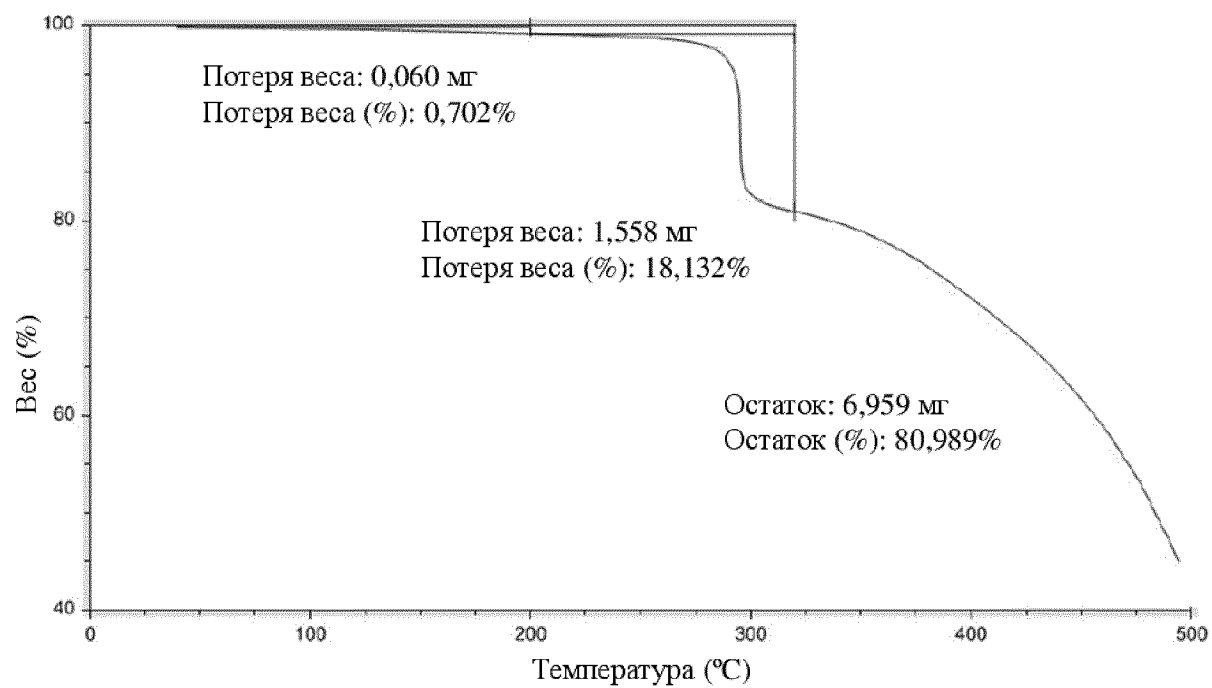




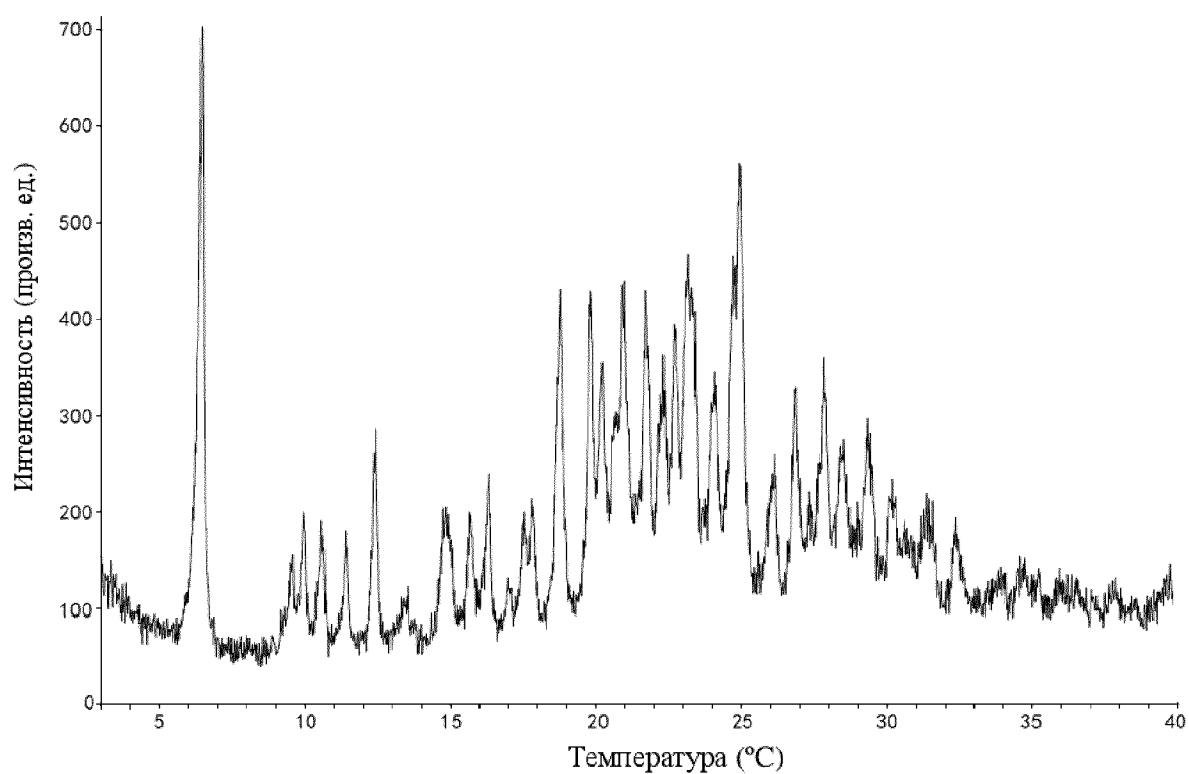
Фиг. 5



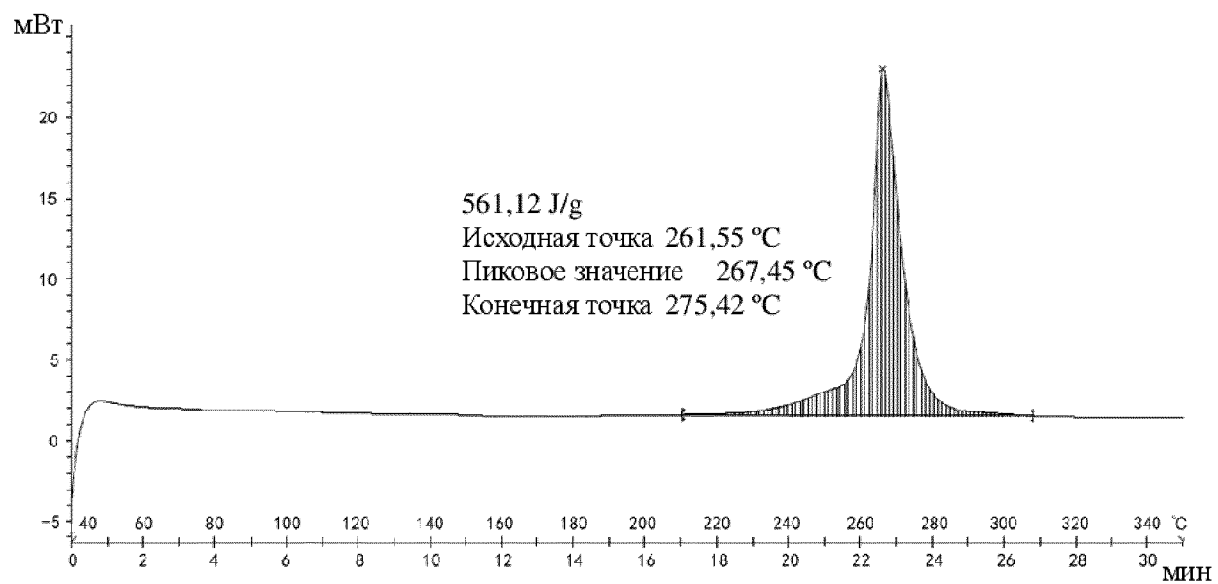
Фиг. 6



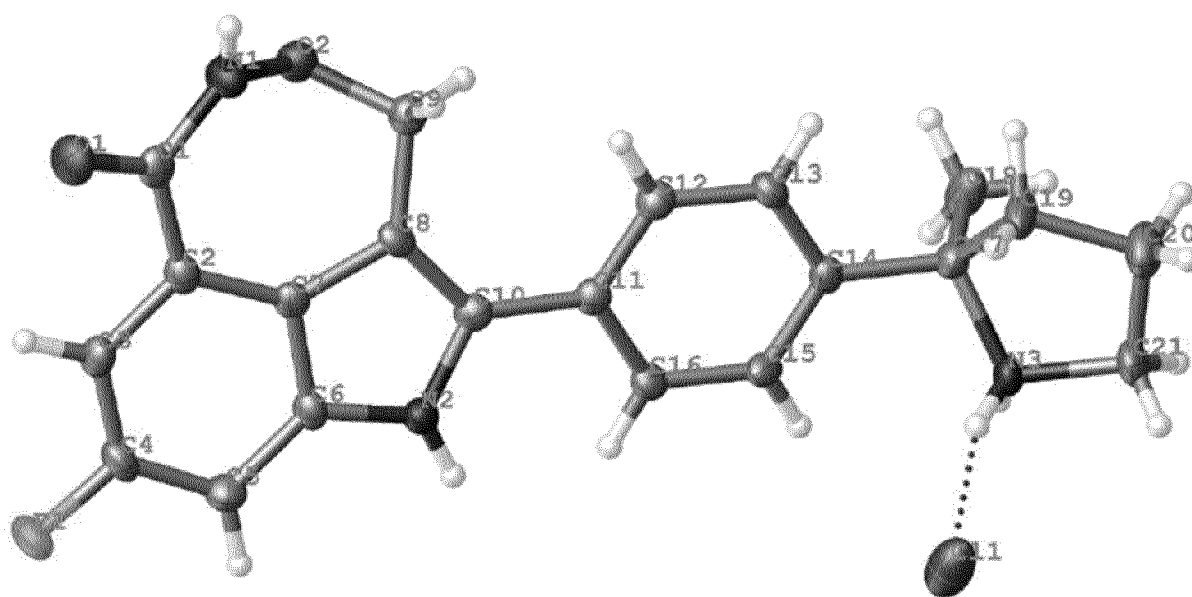
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10