

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202391639 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.08.16(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)  
C07C 57/145 (2006.01)  
C07C 51/41 (2006.01)  
A61P 19/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2021.12.06

## (54) СОЛЬ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПИРРОЛОПИРИМИДИНА, ЕГО КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202011413463.2

(32) 2020.12.04

(33) CN

(86) PCT/CN2021/135784

(87) WO 2022/117111 2022.06.09

(71) Заявитель:

ГУАНЧЖОУ ДЖОЙО ФАРМАТЕК  
КО., ЛТД (CN)

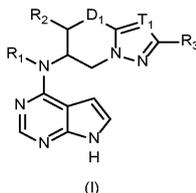
(72) Изобретатель:

Ли Юнго, Ван Чуньцзюань, Цзя  
Гохуэй, Шу Шихуэй (CN)

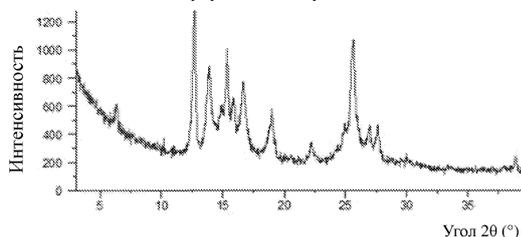
(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Раскрыты соль соединения на основе пирролопиримидина, его кристаллическая форма и способы их применения. Конкретно предусмотрены кристаллическая форма соединения, представленного формулой I, его соль и гидрат его соли и кристаллическая форма соединения, представленного формулой (I), способ получения соли и способ ее применения; кроме того, соль и кристаллическая форма по настоящему изобретению являются стабильными в естественных условиях, обладают надлежащей гигроскопичностью и имеют хорошие перспективы для применения в готовых лекарственных средствах.



Графические материалы



A1

202391639

202391639

A1

F0109056RU

## СОЛЬ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ПИРРОЛОПИРИМИДИНА, ЕГО КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по заявке на патент Китая 202011413463.2, поданной 4 декабря 2020 г. Содержание заявки на патент Китая включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соли соединения на основе пирролопиримидина, его кристаллической форме и их применению.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Янус-киназы (JAK) представляют собой группу цитоплазматических тирозинкиназ, которые передают сигналы цитокинов от мембранных рецепторов к факторам транскрипции STAT. Семейство JAK включает четыре представителя, JAK1, JAK2, JAK3 и TYK2. Сигнальный путь JAK-STAT передает внеклеточные сигналы от различных цитокинов, факторов роста и гормонов к ядру и отвечает за экспрессию тысяч генов, кодирующих белки. Сигнальный путь JAK-STAT, преобразующий внеклеточные сигналы в транскрипционные ответы, включает несколько стадий. 1) Конформация рецепторов цитокинов на поверхности клетки изменяется, если они связываются с их соответствующими цитокиновыми лигандами, вызывая димеризацию рецепторных молекул; которая приводит к тому, что сопряженные с рецептором киназы JAK сближаются друг с другом и активируются посредством взаимного фосфорилирования тирозина. 2) Активированные JAK катализируют фосфорилирование остатков тирозина на рецепторах; затем фосфорилированные тирозиновые сайты и окружающие аминокислотные последовательности образуют сайт докинга, и белки STAT, содержащие домен SH2, рекрутируются в сайт докинга. 3) Наконец, киназы JAK катализируют фосфорилирование белков STAT, связанных с

рецепторами; активированные белки STAT покидают рецепторы и образуют димеры, которые затем переносятся в ядро для регуляции транскрипции конкретных генов. Передача внутриклеточного сигнала JAK-STAT функционирует в случае интерферонов, большинства интерлейкинов, а также различных цитокинов и эндокринных факторов, таких как EPO, TPO, GH, OSM, LIF, CNTF, GM-CSF и PRL (Vainchenker W. et al. (2008)).

JAK-1, JAK-2 и TYK-2 экспрессируются в клетках различных тканей у людей, тогда как JAK-3 в основном экспрессируется в различных гематопозитических клетках, включая главным образом клетки костного мозга, тимоциты, NK-клетки и активированные В- и Т-лимфоциты. JAK1 способны связываться с IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-28, IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6 в семействе gp130, и другими рецепторами, содержащими  $\gamma$ с. JAK1 стал новой мишенью в связанных с заболеваниями областях, таких как иммунитет, воспаление и рак. JAK2 играет важную роль в регуляции различных сигналов рецепторов, включая EPO, GH, PRL, IFN- $\gamma$  и IL-3, IL-5 и GM-CSF в семействе  $\beta$ с. Основная мутация JAK2 V617F в гене JAK2 у людей, тесно связана с развитием истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ET), идиопатического миелофиброза (IMF), хронического миелогенного лейкоза (CML) и т. п. при миелопролиферативных нарушениях. JAK3 регулирует клеточную передачу сигнала посредством связывания с общей  $\gamma$ -цепью ( $\gamma$ с) в комплексах рецепторов цитокинов, таких как IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 и IL-21. Мутации либо в JAK3, либо в  $\gamma$ с могут вызывать тяжелый комбинированный иммунодефицит. Аномальная активность JAK3 проявляется в виде значительного снижения количества Т-клеток и NK-клеток и утраты функции В-клеток и серьезно поражает нормальные биологические функции иммунной системы и т. д. На основе его функциональных характеристик и особого распределения в тканях, JAK3 стал привлекательной терапевтической мишенью в случае заболеваний, связанных с иммунной системой. TYK2 является 1-ым представителем семейства JAK, который может быть активирован посредством различных рецепторов, включая IFN, IL-10, IL-6, IL-12, IL-23 и IL-27. У мышей утрата функции TYK2 вызывает нарушения сигнальных путей различных рецепторов цитокинов, что приводит к вирусной инфекции, нарушению антибактериальных иммунных функций, повышению рисков

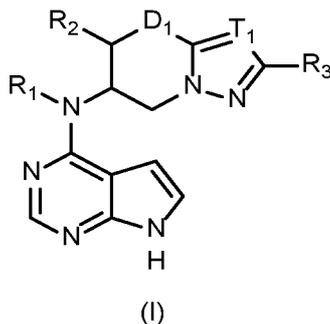


Из-за относительно низкой растворимости соединения, представленного формулой (I-1), и соединения, представленного формулой (II), с целью дополнительного улучшения растворимости соединений авторы настоящего изобретения изучали образование соли соединения, представленного формулой (II); в настоящее время нет сведений о соли или кристаллической форме соединения, представленного формулой (II). Хорошо известно, что кристаллическая структура фармацевтического активного ингредиента зачастую влияет на химическую и физическую стабильность лекарственного средства, различия в условиях кристаллизации и условиях хранения могут приводить к изменениям в кристаллической структуре соединения, иногда сопровождаемых получением других кристаллических форм. Как правило, аморфные лекарственные препараты не обладают монокристаллической структурой и они часто характеризуются другими недостатками, такими как недостаточная термодинамическая стабильность. Следовательно, необходимо улучшить различные свойства вышеуказанных соединений.

#### СОДЕРЖАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая задача, требующая решения с помощью настоящего изобретения, заключается в недостатке предшествующего уровня техники, такого как низкая растворимость соединений на основе пирролопиримидина, и настоящее изобретение предусматривает соль соединения на основе пирролопиримидина, его кристаллическую форму и их применение. Соль соединения на основе пирролопиримидина по настоящему изобретению и его кристаллическая форма характеризуются надлежащей растворимостью, устойчивыми свойствами и надлежащей гигроскопичностью, и имеют хорошие фармацевтические перспективы.

В настоящем изобретении предусмотрены соль соединения, представленного формулой (I), или гидрат его соли,



где

$T_1$  представляет собой CH или N;

$D_1$  представляет собой O или  $C_{0-1}$ алкил;

$R_1$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_3$ алкил или « $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный 1, 2 или 3  $R_a$ »;

$R_2$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_3$ алкил или « $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный 1, 2 или 3  $R_b$ »;

$R_3$  представляет собой H, фтор, хлор, бром, йод, -CN,  $C_1$ - $C_3$ алкил или « $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный 1, 2 или 3  $R_c$ »;

$R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$  независимо выбраны из фтора, хлора, брома, йода и  $NH_2$ ;

кислота в отношении соли выбрана из малеиновой кислоты, хлористоводородной кислоты и серной кислоты.

В определенном варианте осуществления в соли соединения, представленного формулой (I), или гидрате его соли, некоторые группы могут быть определены следующим образом, и другие группы могут быть определены как описано в любом из вариантов осуществления выше (далее в данном документе называется "в определенном варианте вариант осуществления"):  $R_1$  представляет собой H или  $CH_3$ .

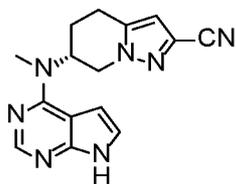
В одном варианте осуществления  $R_2$  представляет собой H или  $CH_3$ .

В определенном варианте осуществления,  $R_3$  представляет собой водород, галоген или CN, предпочтительно CN.

В определенном варианте осуществления  $D_1$  представляет собой  $CH_2$ .

В определенном варианте осуществления  $T_1$  представляет собой  $CH$ .

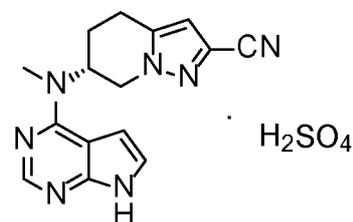
В определенном варианте осуществления соединение в отношении соли соединения, представленного формулой (I), представляет собой соединение, представленное



формулой (II)

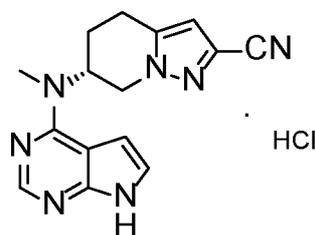
III

; предпочтительно, соль соединения, представленного



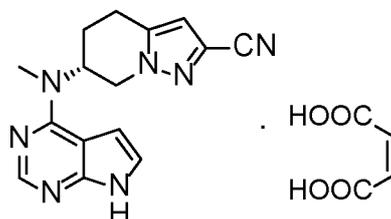
III-3

формулой (I), выбрана из любого из следующих соединений:



III-2

или

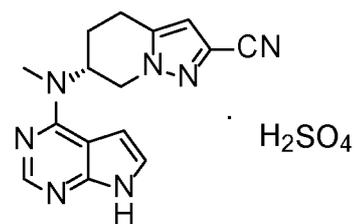


III-1

В определенном варианте осуществления кислота в отношении соли и соединения, представленное формулой (I), имеют молярное соотношение, составляющее (0,25–1,5):1, предпочтительно (0,5–1):1; более предпочтительно (0,7–1):1; например, 1:1.

В определенном варианте осуществления вода в гидрате соли и соединения, представленное формулой (I), имеют молярное соотношение, составляющее (0–3):1, например, 1,5.

В определенном варианте осуществления гидрат соли соединения, представленного



III-3

формулой (I), выбран из гидрата следующего соединения:

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой (XRPD), выраженной значением угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $12,69^\circ$ ,  $13,84^\circ$ ,  $15,37^\circ$ ,  $15,90^\circ$ ,  $16,62^\circ$ ,  $19,07^\circ$ ,  $27,66^\circ$  и  $25,62^\circ$ ;

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 1.

Таблица 1

Угол $2\theta$ ( $^\circ$ )	Интенсивность [cts]	Ширина полуширины [ $^\circ 2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние d [ $\text{\AA}$ ]	Относительная интенсивность (%)
6,33	189,22	0,1535	13,96	9,91
12,69	1867,24	0,1535	6,98	97,83
13,84	1317,68	0,3070	6,40	69,04
14,91	533,47	0,2047	5,94	27,95
15,37	1463,93	0,1279	5,77	76,70
15,90	864,22	0,1535	5,57	45,28
16,62	1265,90	0,2047	5,33	66,33
19,07	763,40	0,2558	4,65	40,00
22,15	339,86	0,1535	4,01	17,81
24,96	476,25	0,2047	3,57	24,95

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
25,62	1908,61	0,2558	3,48	100,00
26,95	584,93	0,1535	3,31	30,65
27,66	569,85	0,1791	3,23	29,86
30,19	110,29	0,4093	2,96	5,78
37,92	59,82	0,2047	2,37	3,13
38,88	144,74	0,1791	2,32	7,58

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 1.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), определяют в условиях наличия источника Cu-K $\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пик поглощения с максимумом температуры 300,4°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей веса, составляющей 2,1%, в диапазоне температур 25,1°C-250°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 2.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма В соединения, представленного формулой (II), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 12,40°, 13,31°, 15,75°, 22,16°, 23,72°, 25,49°, 26,12° и 26,87°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 2.

Таблица 2

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность (%)
12,40	425,67	0,1535	7,14	43,82
13,31	771,32	0,1535	6,65	79,40
15,75	743,84	0,1023	5,63	76,57
19,12	146,14	0,1023	4,64	15,04
22,16	971,40	0,1023	4,01	100,00
23,72	610,80	0,1535	3,75	62,88
25,49	202,03	0,1023	3,49	20,80
26,12	410,06	0,1023	3,41	42,21
26,87	255,32	0,1023	3,32	26,28

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
33,42	23,71	0,6140	2,68	2,44

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В соединения, представленного формулой (II), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 3.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II), определяют в условиях наличия источника Cu-K $\alpha$ -излучения.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $12,24^{\circ}$ ,  $13,14^{\circ}$ ,  $13,73^{\circ}$ ,  $14,56^{\circ}$ ,  $15,52^{\circ}$ ,  $17,54^{\circ}$ ,  $19,54^{\circ}$ ,  $23,19^{\circ}$ ,  $26,55^{\circ}$  и  $26,91^{\circ}$ .

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы А малеата, представленного формулой (II-1), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 3.

Таблица 3

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
4,40	547,60	0,1023	20,08	14,26
8,76	362,92	0,1023	10,09	9,45
12,24	832,77	0,1023	7,23	21,69
13,14	958,55	0,0768	6,74	24,97
13,73	3839,27	0,1023	6,45	100,00

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
14,56	742,30	0,1279	6,09	19,33
15,52	616,15	0,1279	5,71	16,05
16,42	97,01	0,2047	5,40	2,53
17,54	1346,73	0,1279	5,06	35,08
18,89	99,32	0,1535	4,70	2,59
19,54	1249,74	0,1279	4,54	32,55
20,37	424,03	0,1279	4,36	11,04
23,19	713,75	0,1023	3,83	18,59
23,70	199,40	0,2047	3,75	5,19
24,59	215,45	0,1279	3,62	5,61
25,52	297,48	0,1023	3,49	7,75
26,55	582,97	0,1279	3,36	15,18
26,91	605,56	0,1023	3,31	15,77
27,11	379,05	0,0768	3,29	9,87
27,98	136,01	0,1535	3,19	3,54
29,30	256,57	0,1023	3,05	6,68
30,01	148,63	0,1535	2,98	3,87
36,24	58,56	0,3070	2,48	1,53
37,44	94,91	0,2047	2,40	2,47

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 4.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы А малеата, представленного формулой (II-1), определяют в условиях наличия источника  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей пик поглощения с максимумом температуры 173,3°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1), характеризуется кривой термогравиметрического анализа (TGA) с потерей веса, составляющей 1,86% в диапазоне температур 29,1°C-150°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 5.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа кристаллической формы А малеата, представленного формулой (II-1), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы А малеата, представленного формулой (II-1), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 7,20°, 7,85°, 8,63°, 10,82°, 21,25°, 21,78°, 24,12°, 25,56°, 26,11° и 27,03°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 4.

Таблица 4

Угол $2\theta$ ( $^{\circ}$ )	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [ $\text{\AA}$ ]	Относительная интенсивность (%)
6,17	32,03	0,3070	14,32	8,01
7,20	152,46	0,1535	12,28	38,14
7,85	399,71	0,1535	11,26	100,00
8,63	120,51	0,2558	10,25	30,15
10,82	204,47	0,1279	8,18	51,15
12,55	27,10	0,6140	7,06	6,78
13,75	27,65	0,3070	6,44	6,92
15,95	38,25	0,3070	5,56	9,57
19,08	21,98	0,2047	4,65	5,50
20,39	29,30	0,5117	4,36	7,33
21,25	140,00	0,2047	4,18	35,03
21,78	134,03	0,2047	4,08	33,53
24,12	106,45	0,5117	3,69	26,63
25,56	153,41	0,3070	3,49	38,38
26,11	150,09	0,3070	3,41	37,55
27,03	112,71	0,4093	3,30	28,20
31,72	44,83	0,1535	2,82	11,22

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 6.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях наличия источника Cu-K $\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А гидрохлорида,

представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей три пика поглощения, с максимумами температуры 78,1°C, 92,2°C и 274°C соответственно.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса, составляющей 6,71%, в диапазоне температур 27,2°C-100°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 7.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 5,95°, 11,92°, 12,53°, 13,14°, 20,94°, 24,96°, 25,67°, 30,09° и 31,69°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 5.

Таблица 5

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность (%)
5,95	210,90	0,0768	14,84	100,00
11,05	28,69	0,4093	8,01	13,61
11,92	129,58	0,1023	7,43	61,44
12,53	66,74	0,2558	7,07	31,64
13,14	102,54	0,2047	6,74	48,62

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
16,67	17,42	0,6140	5,32	8,26
19,31	14,36	0,6140	4,60	6,81
20,94	190,70	0,1279	4,24	90,42
22,04	10,65	0,6140	4,03	5,05
23,19	29,27	0,2047	3,84	13,88
24,96	91,57	0,2047	3,57	43,42
25,67	103,46	0,2047	3,47	49,06
30,09	39,18	0,1535	2,97	18,58
31,69	76,40	0,1023	2,82	36,23
39,46	30,20	0,2047	2,28	14,32

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 8.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях наличия источника Си-К $\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пик поглощения с максимумом температуры 274,7°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса, составляющей 2,34%, в диапазоне температур 31,4°C-100°C.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа

кристаллической формы В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 9.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 5,89°, 11,77°, 13,21°, 13,52°, 15,75°, 23,51°, 25,51°, 24,65°, 26,31° и 27,15°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 6.

Таблица 6

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность (%)
5,89	661,51	0,1023	15,00	60,87
11,77	1086,75	0,1023	7,52	100,00
12,58	241,70	0,2047	7,03	22,24
13,21	772,40	0,2558	6,70	71,07
13,52	980,86	0,1535	6,55	90,26
15,75	646,70	0,2558	5,63	59,51

Угол $2\theta$ ( $^{\circ}$ )	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [ $^{\circ}2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [ $\text{\AA}$ ]	Относительная интенсивность (%)
17,71	148,92	0,2047	5,01	13,70
18,41	194,85	0,3070	4,82	17,93
23,51	980,88	0,3838	3,78	90,26
24,65	205,46	0,4093	3,61	18,91
25,51	272,94	0,3070	3,49	25,11
26,31	608,00	0,2047	3,39	55,95
27,15	476,10	0,2047	3,28	43,81

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 10.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях наличия источника Си-К $\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пик поглощения с максимумом температуры 275,1 $^{\circ}$ C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса, составляющей 1,32%, в диапазоне температур 33,7 $^{\circ}$ C-100 $^{\circ}$ C.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа кристаллической формы С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10 $^{\circ}$ C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 11.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 3,08°, 6,07°, 9,05°, 12,06°, 12,73°, 13,23°, 13,78°, 15,08°, 21,28°, 24,94°, 26,06° и 31,72°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 7.

Таблица 7

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние d [Å]	Относительная интенсивность (%)
3,08	308,44	0,1535	28,73	79,15
6,07	389,69	0,1023	14,56	100,00
9,05	118,94	0,1535	9,77	30,52
12,06	115,71	0,2047	7,34	29,69
12,73	133,45	0,1023	6,95	34,25
13,23	100,00	0,1535	6,69	25,66
13,78	100,84	0,1535	6,43	25,88
14,53	67,99	0,1535	6,10	17,45

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
15,08	104,14	0,2047	5,87	26,72
16,32	57,71	0,2558	5,43	14,81
17,45	45,09	0,2047	5,08	11,57
18,20	42,66	0,3070	4,88	10,95
19,31	23,86	0,4093	4,60	6,12
21,28	309,31	0,2303	4,18	79,37
22,02	60,40	0,3070	4,04	15,50
23,36	42,46	0,4093	3,81	10,90
24,94	111,02	0,1535	3,57	28,49
26,06	140,67	0,4093	3,42	36,10
29,23	22,47	0,4093	3,05	5,77
30,51	45,00	0,2558	2,93	11,55
31,72	158,71	0,1279	2,82	40,73
36,83	22,60	0,3070	2,44	5,80

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 12.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях наличия источника Cu-K $\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения, с максимумами температуры 273,7°C и 279,3°C соответственно.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса, составляющей 2,92%, в диапазоне температур 28,3°C-100°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 13.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа кристаллической формы D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма A сульфата, представленного формулой (II-3), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 4,16°, 4,46°, 7,56°, 8,02°, 12,65°, 13,36°, 15,75°, 17,91°, 20,43°, 24,54°, 24,94°, 25,90° и 26,99°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы A сульфата, представленного формулой (II-3), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 8.

Таблица 8

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
4,16	360,48	0,2047	21,23	81,60
4,46	318,05	0,1023	19,81	71,99
7,56	441,79	0,1023	11,69	100,00
8,02	279,18	0,1535	11,03	63,19
9,67	16,60	0,3070	9,15	3,76
12,65	135,44	0,6140	7,00	30,66
13,36	341,44	0,1279	6,63	77,29
14,36	62,40	0,3070	6,17	14,12
15,75	176,76	0,1279	5,63	40,01
17,91	171,56	0,3070	4,95	38,83
19,02	94,31	0,3070	4,66	21,35
20,43	152,95	0,1535	4,35	34,62
22,34	48,62	0,3070	3,98	11,00
24,54	271,15	0,1535	3,63	61,38
24,94	291,23	0,1535	3,57	65,92
25,90	219,05	0,1279	3,44	49,58
26,99	190,59	0,2047	3,30	43,14
27,87	52,20	0,3582	3,20	11,82

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 14.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы А сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях наличия источника  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения, с максимумами температуры 85,1°C и 126,7°C соответственно.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса, составляющей 8,14%, в диапазоне температур 28,4°C-150°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма А сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 15.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа кристаллической формы А сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы А сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 6,09°, 12,17°, 13,25°, 15,60°, 16,09°, 17,45°, 18,66°, 22,61°, 23,62°, 24,44°, 25,04°, 25,89°, 26,30° и 26,62°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы С сульфата, представленного формулой (II-3), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 9.

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
6,09	492,48	0,1023	14,51	99,99
9,87	41,45	0,3070	8,97	8,42
10,84	40,94	0,1535	8,16	8,31
12,17	450,11	0,1535	7,28	91,39
13,25	140,14	0,1023	6,68	28,45
15,60	138,71	0,1535	5,68	28,16
16,09	214,62	0,1791	5,51	43,58
17,45	154,85	0,1791	5,08	31,44
18,66	492,52	0,1279	4,75	100,00
19,80	126,27	0,2558	4,48	25,64
20,88	112,34	0,2558	4,26	22,81
22,61	158,69	0,1535	3,93	32,22
23,62	174,01	0,0768	3,77	35,33
24,44	150,95	0,2047	3,64	30,65
25,04	156,95	0,1535	3,56	31,87
25,89	312,21	0,1023	3,44	63,39
26,30	214,22	0,1535	3,39	43,49
26,62	305,62	0,1279	3,35	62,05
27,43	106,47	0,1535	3,25	21,62
27,76	74,74	0,6140	3,21	15,17

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 18.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы С сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в

условиях наличия источника Cu-K $\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения, с максимумами температуры 69,3°C и 118,1°C соответственно.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса, составляющей 6,82%, в диапазоне температур 28,2°C-150°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 19.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа кристаллической формы С сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы С сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма D сульфата, представленного формулой (II-3), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 4,16°, 6,11°, 8,00°, 9,10°, 10,91°, 13,73°, 18,86°, 23,27°, 25,28° и 25,97°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы D сульфата, представленного формулой (II-3), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 10.

Таблица 10

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность [cts]	Ширина полупика [° $2\theta$ ]	Межплоскостное расстояние $d$ [Å]	Относительная интенсивность (%)
4,61	223,48	0,2047	19,19	68,84
6,11	95,69	0,7164	14,46	29,48
8,00	147,66	0,2558	11,05	45,48
9,10	209,67	0,3582	9,71	64,58
10,05	61,29	0,3070	8,81	18,88
10,91	152,27	0,3582	8,11	46,90
12,72	80,28	0,2047	6,96	24,73
13,73	175,51	0,3582	6,45	54,06
16,18	77,79	0,8187	5,48	23,96
18,86	324,65	0,1279	4,71	100,00
20,53	48,31	0,3582	4,33	14,88
23,27	127,69	0,3582	3,82	39,33
25,28	99,69	0,3070	3,52	30,71
25,97	180,12	0,2047	3,43	55,48
31,91	44,09	0,2047	2,80	13,58
34,12	18,81	0,3070	2,63	5,79
38,61	14,16	0,5117	2,33	4,36

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма D сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 20.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы D сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях наличия источника Cu-K $\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма D сульфата,

представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения, с максимумами температуры 78,5°C и 144,3°C соответственно.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма D сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса, составляющей 8,13%, в диапазоне температур 23,3°C-150°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма D сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 21.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа кристаллической формы D сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы D сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В настоящем изобретении предусмотрена кристаллическая форма В гидрата, представленного формулой (II-3), которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 5,18°, 12,03°, 12,92°, 15,54°, 16,09°, 17,74°, 19,06°, 20,71°, 23,99°, 24,82° и 25,79°.

В определенном варианте осуществления для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы В гидрата, представленного формулой (II-3), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  могут также быть показаны в таблице 11.

Таблица 11

Угол $2\theta$ (°)	Интенсивность	Ширина полупика	Межплоскостное	Относительная
--------------------	---------------	-----------------	----------------	---------------

5,18	265,23	0,1535	17,05	45,44
7,95	64,18	0,3070	11,12	11,00
8,82	114,15	0,1535	10,02	19,56
10,23	99,11	0,2047	8,65	16,98
12,03	144,85	0,1535	7,35	24,82
12,92	430,46	0,1791	6,85	73,75
15,54	279,62	0,2047	5,70	47,91
16,09	528,12	0,1535	5,51	90,49
17,74	239,95	0,1535	5,00	41,11
19,06	227,53	0,3582	4,66	38,98
20,71	194,57	0,2558	4,29	33,34
23,99	583,64	0,2303	3,71	100,00
24,82	129,68	0,2047	3,59	22,22
25,79	332,19	0,1535	3,46	56,92

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на ФИГ. 16.

В определенном варианте осуществления порошковую рентгеновскую дифрактограмму кристаллической формы В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях наличия источника Cu-K $\alpha$ -излучения.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения, с максимумами температуры 98°C и 140,2°C соответственно.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса, составляющей 6,67%, в диапазоне температур 28,6°C-150°C.

В определенном варианте осуществления кристаллическая форма В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) и кривой термогравиметрического анализа (TGA), как показано на ФИГ. 17.

В определенном варианте осуществления кривую термогравиметрического анализа кристаллической формы В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления кривую дифференциальной сканирующей калориметрии кристаллической формы В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), определяют в условиях интервала нагревания и скорости нагревания 10°C/мин.

В определенном варианте осуществления вода в кристаллической форме В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), и сульфата, представленного формулой (II-3), может иметь числовое соотношение 1,5.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения соли соединения, представленного формулой (I), который включает следующую стадию: осуществление реакции образования соли соединения, представленного формулой (I), как описано выше, и кислоты, описанной выше, в растворителе.

В определенном варианте осуществления предпочтительно растворитель выбран из одного или более из тетрагидрофурана, 2-метилфурана, этилацетата, циклогексана, диметилсульфоксида, воды, *n*-бутанола, изопропанола, этанола, *N*-метилпирролидона, ацетонитрила, ацетона, бутанона, метилизобутилкетона, толуола, дихлорметана, 1,4-диоксана и анизола; предпочтительно растворитель выбран из одного или более из тетрагидрофурана, этилацетата, циклогексана, диметилсульфоксида, этанола, воды, *n*-бутанола, *N*-метилпирролидона, ацетонитрила и бутанона; более предпочтительно

растворитель выбран из тетрагидрофурана, ацетона, этанола, этилацетата и водного раствора ацетонитрила.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), который включает следующие стадии: добавление антирастворителя в раствор соединения, представленного формулой (II), в тетрагидрофуране при комнатной температуре и получения кристаллической формы А после кристаллизации; при этом антирастворитель представляет собой сложноэфирный растворитель или алкановый растворитель.

В определенном варианте осуществления сложноэфирный растворитель представляет собой этилацетат или *n*-бутилацетат, такой как этилацетат.

В определенном варианте осуществления алкановый растворитель представляет собой *n*-гексан, петролейный эфир или *n*-гептан, такой как *n*-гексан.

В определенном варианте осуществления объемное соотношение тетрагидрофурана и антирастворителя составляет 1:(0,1–10); предпочтительно 1:(0,5–3), более предпочтительно 1:1 или 1,25:1.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и тетрагидрофурана составляет 2–6 мг/мл; предпочтительно 5:1 мг/мл.

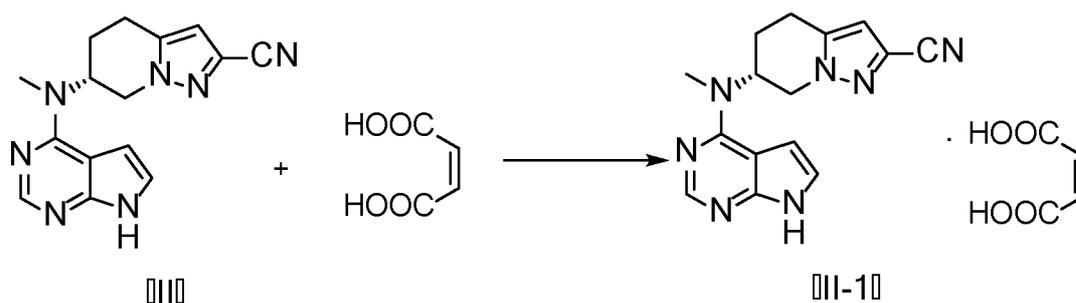
В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и антирастворителя составляет 2–6 мг/мл; предпочтительно 5:1 мг/мл или 4:1 мг/мл.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II), который включает следующие стадии: растворение кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-1), в NMP при комнатной температуре, добавление воды и получение кристаллической формы В после кристаллизации.

В определенном варианте осуществления объемное соотношение NMP и воды составляет 1:(0.1–10); предпочтительно 1:(0.2–2), более предпочтительно 1:0.4.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-1), и NMP составляет 1–5 мг/мл; предпочтительно 2:1 мг/мл.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-1), который включает следующие стадии: диспергирование соединения, представленного формулой (II), и малеиновой кислоты в сложноэфирном растворителе для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы А;



В определенном варианте осуществления молярное соотношение малеиновой кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,04:1.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этилацетата составляет 10 мг/мл.

В определенном варианте осуществления сложноэфирный растворитель представляет собой традиционный сложноэфирный растворитель в уровне техники, такой как этилацетат.

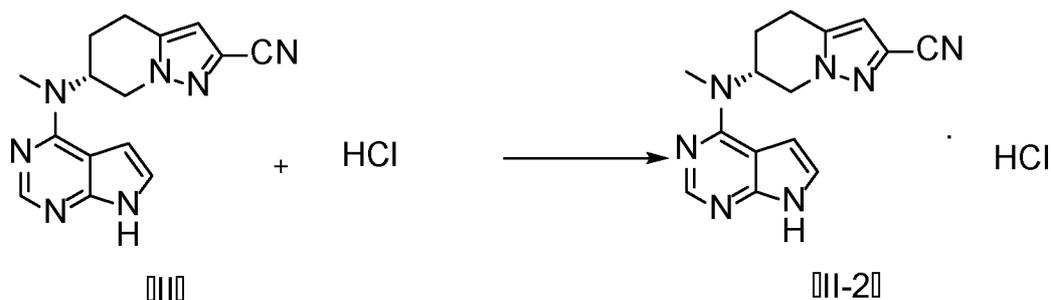
В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-2), который включает следующие стадии: добавление хлористоводородной кислоты в раствор соединения,



В определенном варианте осуществления молярное соотношение хлороводородной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,05:1.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этилацетата составляет 40 мг/мл.

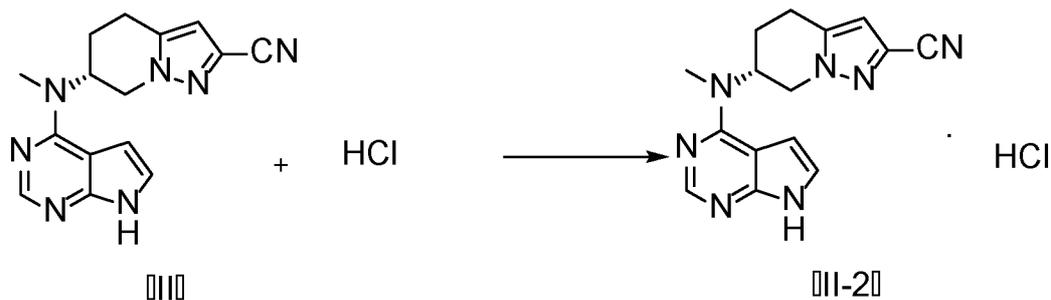
В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения кристаллической формы С соединения, представленного формулой (II-2), который включает следующие стадии: добавление хлороводородной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), в этаноле для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы С;



В определенном варианте осуществления молярное соотношение хлороводородной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,05:1.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этанола составляет 40 мг/мл.

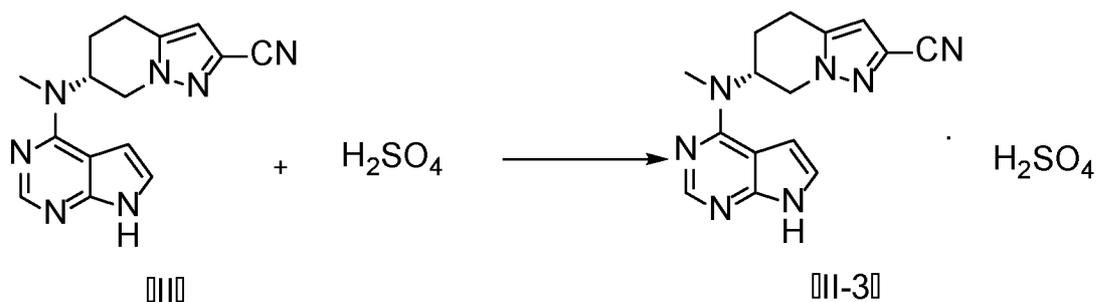
В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения кристаллической формы D соединения, представленного формулой (II-2), который включает следующие стадии: добавление хлороводородной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), в тетрагидрофуране для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы D;



В определенном варианте осуществления молярное соотношение хлороводородной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,05:1.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и тетрагидрофурана составляет 40 мг/мл.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-3), который включает следующие стадии: добавление серной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы А; при этом растворитель для раствора представляет собой водный раствор ацетонитрила;

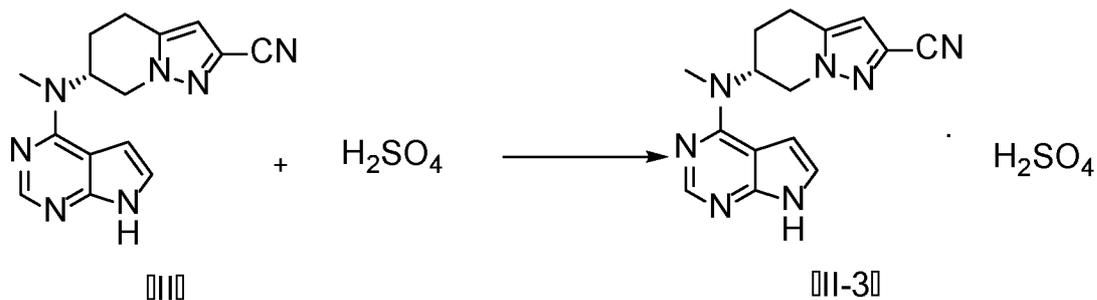


В определенном варианте осуществления молярное соотношение серной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,03:1.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и водного раствора ацетонитрила составляет 30 мг/мл.

В определенном варианте осуществления объемное соотношение ацетонитрила и



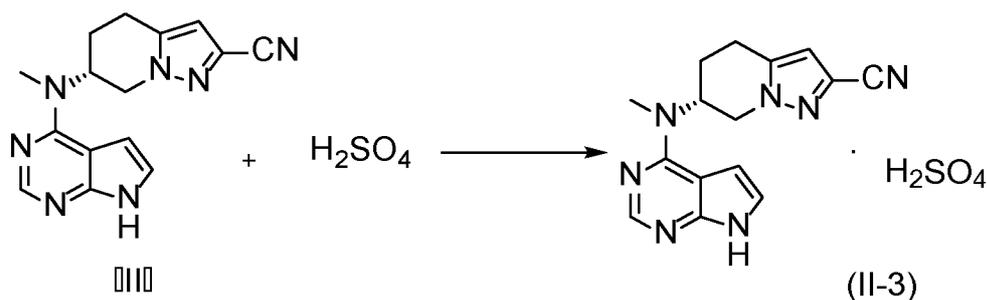


В определенном варианте осуществления молярное соотношение серной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,03:1.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этанола составляет 30 мг/мл.

В определенном варианте осуществления молярная концентрация серной кислоты составляет 4 моль/л.

В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения кристаллической формы В гидрата соединения, представленного формулой (II-3), который включает следующие стадии: добавление серной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), в ацетоне для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы В;



В определенном варианте осуществления молярное соотношение серной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,03:1.

В определенном варианте осуществления соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и ацетона составляет 30 мг/мл.

В определенном варианте осуществления молярная концентрация серной кислоты составляет 4 моль/л.

В определенном варианте осуществления в получении кристаллической формы А соединения (II-1), кристаллических форм А, В, С и D соединения (II-2), кристаллических форм А, С и D соединения (II-3) и кристаллической формы В гидрата соединения (II-3), соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму А соединения, представленного формулой (II).

Настоящее изобретение также предусматривает применение кристаллической формы соединения, представленного формулой I, его соль, гидрат его соли и родственных кристаллических форм в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с JAK1 и/или JAK2.

В определенном варианте осуществления кристаллические формы в применении представляют собой кристаллические формы А и В соединения, представленного (II), кристаллическую форму А соединения, представленного (II-1), кристаллические формы А, В, С и D соединения, представленного (II-2), кристаллические формы А, С и D соединения, представленного (II-3), или кристаллическую форму В гидрата соединения, представленного (II-3).

В определенном варианте осуществления в применении родственное заболевание представляет собой ревматоидный артрит.

### **Определения и описание**

Если не указано иное, предполагается, что следующие термины или выражения, используемые в данном документе, имеют следующие значения. Конкретный термин или выражение при отсутствии точного определения не следует считать неопределенными или неясными, а следует понимать в соответствии с общепринятым значением. Если в данном документе встречается торговое название, то предполагается, что оно относится к соответствующему продукту или его активному ингредиенту.

Промежуточные соединения по настоящему изобретению могут быть получены с помощью различных способов синтеза, известных специалисту в данной области техники, в том числе вариантов осуществления, описанных ниже, вариантов осуществления, образованных путем объединения вариантов осуществления, описанных ниже, с другими способами химического синтеза, и эквивалентных альтернатив, общеизвестных специалисту в данной области техники. Предпочтительные варианты осуществления включают без ограничения варианты осуществления настоящего изобретения. Если температура реакции не указана в настоящем изобретении, то температура реакции представляет собой комнатную температуру, и комнатная температура обычно составляет 20–35°C.

Химические реакции вариантов осуществления настоящего изобретения проводят в подходящем растворителе, и растворитель должен быть подходящим для химических изменений в соответствии с настоящим изобретением, и необходимых реагентов и материалов. С целью получения соединения по настоящему изобретению, специалистам в данной области техники иногда необходимо модифицировать или выбирать стадии синтеза или схемы реакций на основе существующих вариантов осуществления.

Вышеуказанные предпочтительные условия можно произвольно объединять для получения предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения без нарушения общеизвестных сведений в уровне техники.

Реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

Настоящее изобретение обладает положительными прогрессирующими эффектами:

кристаллические формы А и В соединения, представленного (II), кристаллическая форма А соединения, представленного (II-1), кристаллические формы А, В, С и D соединения, представленного (II-2), кристаллические формы А, С и D соединения, представленного (II-3), или кристаллическая форма В гидрата соединения,

представленного (II-3), предусмотренные в настоящем изобретении, обладают устойчивыми свойствами, надлежащей гигроскопичностью, и хорошими фармацевтическими перспективами.

#### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), измеренная с помощью  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

На фиг. 2 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II).

На фиг. 3 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II), измеренная с помощью  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

На фиг. 4 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-1), измеренная с помощью  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

На фиг. 5 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-1).

На фиг. 6 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-2), измеренная с помощью  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

На фиг. 7 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-2).

На фиг. 8 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II-2), измеренная с помощью  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

На фиг. 9 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II-2).

На фиг. 10 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы С соединения, представленного формулой (II-2), измеренная с помощью  $\text{Cu-K}\alpha$ -излучения.

На фиг. 11 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы С соединения, представленного формулой (II-2).

На фиг. 12 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы D соединения, представленного формулой (II-2), измеренная с помощью Си-K $\alpha$ -излучения.

На фиг. 13 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы D соединения, представленного формулой (II-2).

На фиг. 14 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы A соединения, представленного формулой (II-3), измеренная с помощью Си-K $\alpha$ -излучения.

На фиг. 15 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы A соединения, представленного формулой (II-3).

На фиг. 16 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы B гидрата соединения, представленного формулой (II-3), измеренная с помощью Си-K $\alpha$ -излучения.

На фиг. 17 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы B гидрата соединения, представленного формулой (II-3).

На фиг. 18 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы С соединения, представленного формулой (II-3), измеренная с помощью Си-K $\alpha$ -излучения.

На фиг. 19 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы С соединения, представленного формулой (II-3).

На фиг. 20 представлена XRPD-дифрактограмма кристаллической формы D соединения, представленного формулой (II-3), измеренная с помощью Си-K $\alpha$ -излучения.

На фиг. 21 представлена TGA/DSC-термограмма кристаллической формы D соединения, представленного формулой (II-3).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА  
ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

Настоящее изобретение будет дополнительно описано ниже со ссылкой на варианты осуществления, но при этом настоящее изобретение не ограничивается объемом вариантов осуществления. Экспериментальные способы без конкретных условий в следующих вариантах осуществления выбраны в соответствии с общепринятыми способами и условиями, или в соответствии с коммерческой спецификацией.

В настоящем изобретении Boc: *трет*-бутоксикарбонил; Cbz: бензилоксикарбонил; Fmoc: флуоренилметоксикарбонил; Alloc: алилоксикарбонил; Teoc: триметилсилилэтоксикарбонил; Pht: фталоил; Tos: *n*-толуолсульфонил; Tfa: трифторацетил; Tgt: тритил; Dmb: 2,4-диметоксибензил; PMB: *n*-метоксибензил; MOM: метоксиметилен, Bn: бензил, THP: тетрагидропиранил, Tt: тритил, Ac: ацетил, Vz: бензоил, Piv: пивалоил, TMS: триметилсилил, TES: триэтилсилил, TBS: *трет*-бутилдиметилсилил, TBDPS: *трет*-бутилдифенилсилил, Ms: метилсульфонил, Ts: *n*-толуолсульфонил.

Все растворители, применяемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными и могут непосредственно применяться без дополнительной очистки. Реакции обычно проводят в атмосфере инертного азота и в безводных растворителях. Данные протонного ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 400 (400 МГц), и химические сдвиги выражали в (ppm) в слабом поле тетраметилсилана. Измерения масс-спектрометрии проводили на Agilent 1200 Series Plus 6110 (&1956A). LC/MS или Shimadzu MS включает DAD: SPD-M20A (LC) и детектор Shimadzu Micromass 2020. Масс-спектрометр оснащен источником электрораспыления ионов (ESI), функционирующим в режиме либо положительных, либо отрицательных ионов.

Таблица-12. Таблица сравнения китайских и английских названий растворителей, выбранных в настоящем изобретении

Английский	Китайский	Английский	Китайский
------------	-----------	------------	-----------

Английский	Китайский	Английский	Китайский
MeOH	Метанол	1,4-Диоксан	1,4-Диоксан
EtOH	Этанол	ACN	Ацетонитрил
IPA	Изопропанол	DCM	Дихлорметан
Ацетон	Пропанон	CHCl <sub>3</sub>	Хлороформ
MIBK	Метилизобутилкетон	Толуол	Метилбензол
EtOAc	Этилацетат	н-Гептан	Гептан
IPAc	Изопропилацетат	DMSO	Диметилсульфоксид
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир	DMAc	<i>N,N</i> -Диметилацетамид
THF	Тетрагидрофуран	NMP	<i>N</i> -Метилпирролидон
2-MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран	H <sub>2</sub> O	Вода

Названия соединениям давали самостоятельно или с помощью программного обеспечения, а в случае коммерчески доступных соединений применяют их названия в соответствии с каталогом поставщика.

Порошковый рентгеновский дифрактометр (XRPD)

Таблица-13. Параметры испытания XRPD

Параметры	Прибор 1	Прибор 2
Модель	Empyrean	X' Pert3
Рентгеновское излучение	Cu, K $\alpha$ , K $\alpha$ 1 (Å):1,540598, K $\alpha$ 2 (Å):1,544426 K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1, соотношение интенсивности:0,50	Cu, K $\alpha$ , K $\alpha$ 1 (Å):1,540598, K $\alpha$ 2 (Å):1,544426 K $\alpha$ 2/K $\alpha$ 1, соотношение интенсивности:0,50
Настройки рентгеновской световой трубки	45 кВ, 40 мА	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	1/8°	1/8°

<b>Параметры</b>	<b>Прибор 1</b>	<b>Прибор 2</b>
Режим сканирования	Непрерывный	Непрерывный
Диапазон сканирования ( $^{\circ}2\theta$ )	3-40	3-40
Время сканирования на шаг (секунд)	17,8	46,7
Размер шага сканирования ( $^{\circ}2\theta$ )	0,0167	0,0263
Время тестирования	Приблизительно 5 минут 30 секунд	Приблизительно 5 минут

Термогравиметрический анализ (TGA) и дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

TGA- и DSC-термограммы получали на термогравиметрическом анализаторе TA Q5000/5500 и дифференциальном сканирующем калориметре TA Q2000/2500 соответственно, и в таблице-14 перечислены параметры испытаний.

Таблица-15. Параметры испытаний DSC и TGA

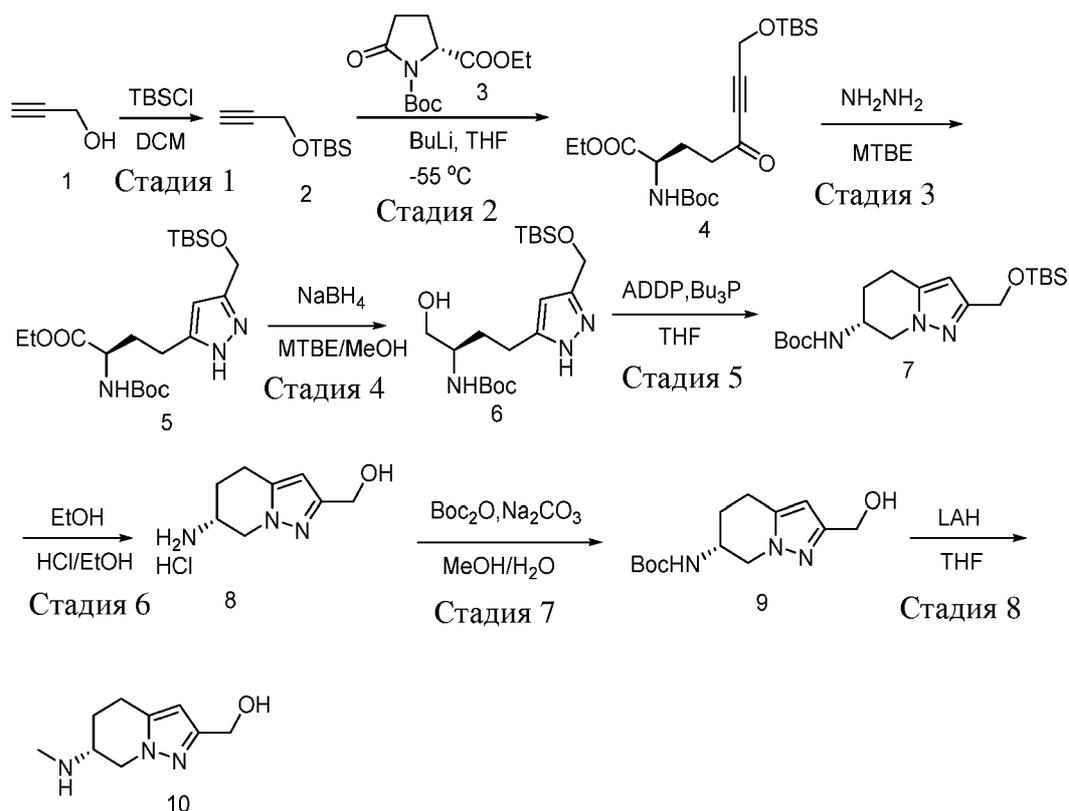
<b>Параметры</b>	<b>TGA</b>	<b>DSC</b>
Способ	Линейное нагревание	Линейное нагревание
Лоток для образцов	Алюминиевая кювета, открытая	Алюминиевая кювета, с крышкой/без крышки
Диапазон температур	Комнатная температура - установленная конечная температура	25 $^{\circ}$ C - установленная конечная температура
Скорость сканирования ( $^{\circ}$ C/мин.)	10	10
Защитный газ	Азот	Азот

Таблица-16. Условия испытания высокоэффективной жидкостной хроматографией

<b>Жидкостный хроматограф</b>	<b>Детектор Agilent 1290</b>	
Хроматографическая колонка	HSS T3, 50×2,1 мм, 1,8 мкм	
Подвижная фаза	А: 0,0375% водный раствор TFA	
	В: Раствор CAN 0,01875% TFA	
	<b>Время (мин.)</b>	<b>% В</b>
	0,00	5
	2,00	5
	6,00	60
	6,50	60
	6,51	5
	8,00	5
Время осуществления	8,0 мин.	
Скорость потока подвижной фазы	0,8 мл/мин.	
Объем вводимой пробы	5 мкл	
Длина волны обнаружения	УФ при 220 нм/254 нм	
Температура колонки	50°C	
Температура инжектора	к. т.	
Растворитель	ACN/H <sub>2</sub> O=1:1 (об.:об.)	

**Вариант осуществления 1**

Способ получения соединения формулы 10 был следующим



### Стадия 1

В реактор добавляли DCM (220 г), начинали перемешивание, и затем к нему добавляли TBSCl (61,5 г). Смесь перемешивали и растворяли до прозрачности, добавляли соединение, представленное формулой 1 (21,8 г), и имидазол (39,7 г), вводили азот и нагревали до  $-2-5^{\circ}\text{C}$ . Температуру поддерживали и реакцию проводили в течение 3 ч. После реакции добавляли туда 110,0 г воды, смесь перемешивали в течение 0,5 ч., оставляли отстаиваться и расслаиваться. Органическую фазу концентрировали с получением продукта 2.

### Стадия 2

В реактор добавляли продукт 2 (72,3 г), полученный на стадии 1, THF (430 г) и соединение (63,8 г) формулы (3). Смесь перемешивали, вводили туда азот, и температуру повышали до  $40-50^{\circ}\text{C}$ , температуру поддерживали и реакцию проводили в течение 1 ч. Затем к полученному добавляли бутиллитий (88 г), температуру непрерывно поддерживали и реакцию проводили в течение 4 ч. После завершения реакции к полученному добавляли воду (480 г) и хлорид аммония (30 г) и

перемешивали в течение 0,5 ч., и к полученному добавляли МТВЕ (200 г) и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь оставляли отстаиваться и расслаиваться, и органическую фазу собирали с получением раствора продукта 4;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,971 (s, 1H), 4,33(s, 2H), 4,177 - 4,144 (m, H), 4,100-4,039(m, 2H), 2,621-2,525 (m, 2H), 2,054-1,912 (m,2H), 1,312 (s,9H), 1,172 -1,127 (m, 3H), 0,781 (s, 9H), 0,001 (s, 6H).

### Стадия 3

В реактор на стадии 2 по каплям добавляли 80% гидрата гидразина (19,8 г) и поддерживали температуру при 0-5°C. После добавления по каплям смесь нагревали до 20-30°C, поддерживали температуру и реакцию проводили в течение 4 ч. После завершения реакции добавляли туда воду (400,0 г), смесь перемешивали в течение 0,5 ч., оставляли отстаиваться и расслаиваться. Органическую фазу концентрировали с получением продукта 5.

### Стадия 4

В реактор добавляли продукт 5 (250 г) и МТВЕ (400 г), вводили внутрь азот и снижали температуру до 0-5°C. К полученному медленно добавляли борогидрид натрия (30 г), затем к полученному добавляли метанол (120 г). Смесь нагревали до комнатной температуры, температуру поддерживали и реакцию проводили в течение 20 ч. После завершения реакции к полученному добавляли воду (480 г) и хлорид аммония (40 г) и перемешивали в течение 0,5 ч. Смесь оставляли отстаиваться и расслаиваться, и органическую фазу концентрировали с получением продукта 6.

### Стадия 5

В реактор добавляли продукт 6 (145 г) и THF (630 г), вводили внутрь азот и снижали температуру до 0-5°C. К полученному добавляли трибутилфосфин (40 г), перемешивали и к полученному порциями добавляли ADDP. Смесь нагревали до комнатной температуры, температуру поддерживали и проводили реакцию в течение 20 ч. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали с получением продукта 7.

**Стадия 6**

В реактор добавляли 30% (HCl/EtOH, 180 г), охлаждали до 0-5°C, затем к полученному добавляли продукт 7 (160 г). Смесь нагревали до комнатной температуры, температуру поддерживали и проводили реакцию в течение 4 ч. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и высушивали с получением продукта 8.

**Стадия 7**

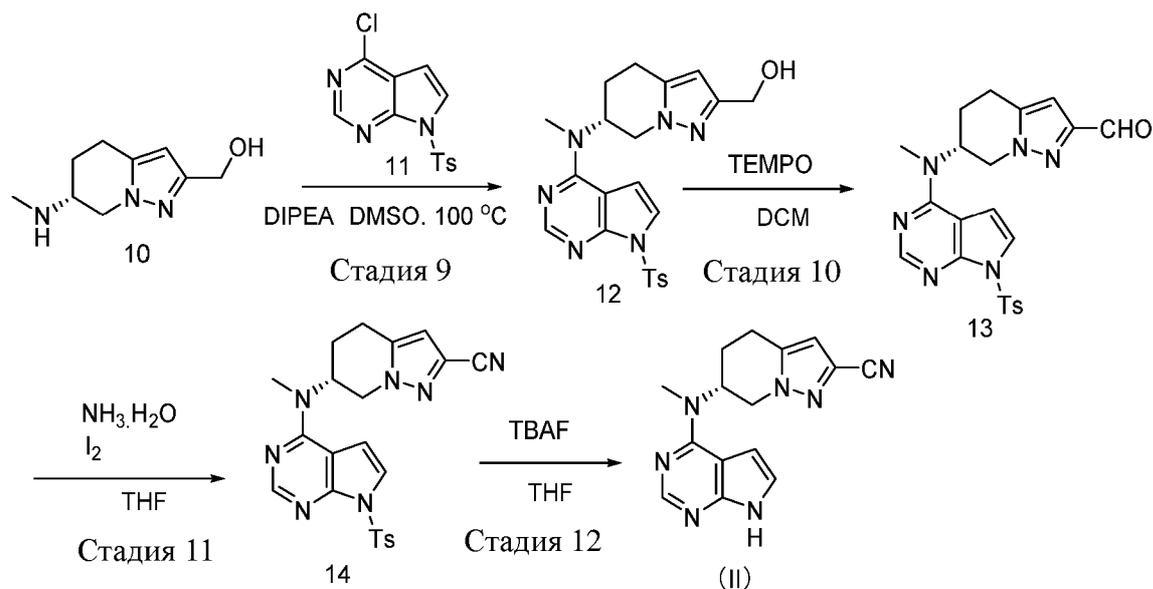
В реактор добавляли продукт 8 (32 г), воду (320 г) и раствор карбоната натрия (массовая фракция 10%, 180 г), и смесь перемешивали и охлаждали от 0 до 5°C. Затем к полученному по каплям добавляли раствор Вос-ангидрида/метанола (50 г Вос-ангидрида, 150 г метанола). После добавления по каплям смесь нагревали до комнатной температуры, температуру поддерживали и реакцию проводили в течение 10 ч. После завершения реакции смесь оставляли отстаиваться, расслаиваться, и органическую фазу концентрировали с получением продукта 9.

**Стадия 8**

В реактор добавляли THF (90 мл), вводили внутрь азот и понижали температуру до 0-5°C. Затем к полученному добавляли алюмогидрид лития (3,4 г), и температуру повышали до 50°C, и затем к полученному по каплям добавляли продукт 9/раствор THF (6 г/30 мл). После добавления по каплям температуру повышали до 70°C, температуру поддерживали и реакцию проводили в течение 3 ч. После завершения реакции температуру понижали до 5-10°C, добавляли туда воду (30 г), смесь перемешивали, фильтровали и высушивали с получением продукта 10.

**Вариант осуществления 2**

Способ синтеза соединения, представленного формулой (II) был следующим



### Стадия 9

В реактор добавляли продукт 10 (0,01 экв.) в варианте осуществления 1, соединение, представленное формулой (II) (0,00103 экв.), DMSO (100 мл) и DIPEA (0,02 экв.) и температуру повышали до 100-110°C. После поддержания температуры и перемешивания смеси в течение 4 ч. температуру понижали до 20-30°C. К полученному добавляли воду (150 мл), смесь перемешивали в течение 1 ч., фильтровали и высушивали с получением продукта 12.

### Стадия 10

В реактор добавляли дихлорметан (200 г), продукт 12 (15 г), 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксид (TEMPO, 0,52 г), йодбензолдиацетат (11,7 г), проводили реакцию при комнатной температуре в течение 10 ч. После завершения реакции к полученному добавляли триэтиламин (12 г), смесь перемешивали в течение 1 ч., фильтровали и высушивали с получением продукта 13.

### Стадия 11

В реактор добавляли продукт 13 (73 г), аммиачную воду (25 мл) и йод (12,4 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции к полученному добавляли этилацетат (100 мл), перемешивали в течение 0,5 ч., смесь

оставляли отстаиваться, расслаиваться и органическую фазу концентрировали с получением продукта 14.

### Стадия 12

В реактор добавляли продукт 14 (11 г), THF (100 мл) и TBAF (0,1 моль), температуру повышали до 70°C, температуру поддерживали и реакцию проводили в течение 12 ч. После завершения реакции, температуру понижали до комнатной температуры. К полученному добавляли 10% водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч., фильтровали и высушивали с получением продукта 15, т. е. соединение, представленное формулой (II);

MS (ESI) расчетное значение для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub> 293, обнаруженное значение 294 [M + H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ = 12,80 - 12,56 (m, 1H), 8,43 - 8,32 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 1H), 5,31 - 5,17 (m, 1H), 4,52 - 4,36 (m, 2H), 3,45 - 3,41 (m, 3H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H).

### Вариант осуществления 3

Способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II)

В реактор добавляли 20 мг соединения, представленного формулой (II), и 4 мл тетрагидрофурана. После перемешивания смеси при комнатной температуре до растворения до прозрачности к полученному медленно по каплям добавляли 4 мл этилацетата и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч., фильтровали и высушивали с получением кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II).

### Вариант осуществления 4

Способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II)

В реактор добавляли 20 мг соединения, представленного формулой (II), и 4 мл тетрагидрофурана. После перемешивания смеси при комнатной температуре до растворения до прозрачности медленно по каплям к полученному добавляли 5 мл циклогексана и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч., фильтровали и высушивали с получением кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II).

Кристаллическая форма А характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 1, и результаты TGA и DSC показаны на ФИГ. 2. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 2,1%, когда температура повышалась от 25,1°C до 250°C; кривая DSC содержала эндотермический пик при 330,46±5°C.

### **Вариант осуществления 5**

Способ получения кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II)

20 мг кристаллической формы А малеата взвешивали и помещали в реактор, для его растворения внутрь добавляли NMP (10 мл). В колбу по каплям добавляли антирастворитель H<sub>2</sub>O (4 мл), перемешивали магнитной мешалкой при добавлении по каплям, и перемешивали в течение 0,5 ч. после осаждения твердого вещества, и фильтровали с получением кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II).

Кристаллическая форма В характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 3.

### **Вариант осуществления 6**

Способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-1)

399,1 мг исходного материала, т. е. образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), и 164,7 мг малеиновой кислоты отвешивали и

помещали в стеклянную колбу на 20 мл (молярное соотношение малеиновой кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,04:1), добавляли внутрь 10 мл EtOAc при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию. После того как суспензию суспендировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 490 мг твердого вещества (выход: 88,0%).

Кристаллическая форма А характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 4, и результаты TGA и DSC показаны на ФИГ. 5. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 2,0%, когда температура повышалась до 150°C; в кривой DSC наблюдали пять эндотермических сигналов при 50,7°C, 54,8°C, 59,0°C, 75,9°C и 167,7°C (температура пика). Кислотно-основное молярное соотношение кристаллической формы А составляло 1:1.

### **Вариант осуществления 7**

Способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-2)

399,0 мг исходного материала, т. е. образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), взвешивали и помещали в стеклянную колбу на 20 мл, добавляли внутрь 10 мл ACN/H<sub>2</sub>O (об.:об. = 19:1) при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию, и медленно добавляли к полученному 120 мкл концентрированной хлористоводородной кислоты (конкретная концентрация концентрированной хлористоводородной кислоты составляла 37%) (молярное соотношение концентрированной хлористоводородной кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,05:1). После того, как смесь суспендировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при

комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 270 мг твердого вещества.

Кристаллическая форма А характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 6, и результаты TGA/DSC кристаллической формы А гидрохлорида показаны на ФИГ. 7. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 6,7%, когда температуру повышали до 100°C; эндотермические пики наблюдали при 78,1°C, 92,2°C и 274,0°C (температура пика) на кривой DSC. Результаты испытания IC/HPLC показали, что кристаллическая форма А характеризовалась кислотно-основным молярным соотношением 1:1.

### **Вариант осуществления 8**

Способ получения кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II-2)

399,0 мг исходного материала, т. е. образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), взвешивали и помещали в стеклянную колбу на 20 мл, добавляли внутрь 10 мл этилацетата при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию, и медленно добавляли к полученному 120 мкл концентрированной хлористоводородной кислоты (молярное соотношение концентрированной хлористоводородной кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,05:1). После того, как смесь суспендировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 281 мг твердого вещества.

Кристаллическая форма В характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 8, и кристаллическая форма В гидрохлорида характеризуется TGA/DSC-термограммой, как показано на ФИГ. 9. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 2,3%, когда температуру повышали до 100°C; два эндотермических пика наблюдали при 68,3°C и 274,7°C (температура пика) на кривой

DSC. Результаты испытания IC/HPLC показали, что кристаллическая форма В характеризовалась кислотно-основным молярным соотношением 1:1.

### **Вариант осуществления 9**

Способ получения кристаллической формы С соединения, представленного формулой (II-2)

399,0 мг исходного материала, т. е. образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), взвешивали и помещали в стеклянную колбу на 20 мл, добавляли внутрь 10 мл EtOH при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию, и медленно добавляли туда 120 мкл концентрированной хлористоводородной кислоты (молярное соотношение концентрированной хлористоводородной кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,05:1). После того, как смесь суспендировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 280 мг твердого вещества.

Кристаллическая форма С характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 10, и результаты TGA/DSC кристаллической формы С гидрохлорида показаны на ФИГ. 11. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 1,3%, когда температуру повышали до 100°C; на кривой DSC наблюдали эндотермический пик при 275,1°C (температура пика). Результаты испытания IC/HPLC показали, что кристаллическая форма С характеризовалась кислотно-основным молярным соотношением 1:1.

### **Вариант осуществления 10**

Способ получения кристаллической формы D соединения, представленного формулой (II-2)

399,0 мг исходного материала, т. е. образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), взвешивали и помещали в стеклянную колбу на 20 мл, добавляли внутрь 10 мл тетрагидрофурана при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию, и медленно добавляли к полученному 120 мкл концентрированной хлористоводородной кислоты (молярное соотношение концентрированной хлористоводородной кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,05:1). После того, как смесь суспендировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 273 мг твердого вещества.

Кристаллическая форма D характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 12, и результаты TGA/DSC кристаллической формы D гидрохлорида показаны на ФИГ. 13. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 2,9%, когда температуру повышали до 100°C; на кривой DSC наблюдали перекрывающиеся эндотермические пики при 273,7°C и 279,3°C (температура пика). Результаты испытания IC/HPLC показали, что кристаллическая форма D характеризовалась кислотно-основным молярным соотношением 1:1.

### **Вариант осуществления 11**

Способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-3)

399,3 мг образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), взвешивали и помещали в стеклянную колбу на 20 мл, добавляли внутрь 13 мл ACN/H<sub>2</sub>O (об:об = 19:1) при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию, и к полученному медленно по каплям добавляли 350 мкл 4 М серной кислоты (молярное соотношение серной кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,03:1). После того, как смесь суспендировали и перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 350 мг твердого вещества.

Кристаллическая форма А характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 14, и результаты TGA/DSC кристаллической формы А сульфата показаны на ФИГ. 15. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 8,1%, когда температуру повышали до 150°C; два эндотермических пика наблюдали при 85,1°C и 126,7°C (температура пика) на кривой DSC. Результаты испытания IC/HPLC показали, что кристаллическая форма А характеризовалась кислотно-основным молярным соотношением 1:1.

### **Вариант осуществления 12**

Способ получения кристаллической формы В гидрата соединения, представленного формулой (II-3)

399,3 мг образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), взвешивали и помещали в стеклянную колбу на 20 мл, добавляли внутрь 13 мл ацетона при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию, и к полученному медленно по каплям добавляли 350 мкл 4 М серной кислоты (молярное соотношение серной кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,03:1). После того, как смесь суспендировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 350 мг (выход 65,7%) твердого вещества.

Кристаллическая форма В характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 16, и результаты TGA/DSC кристаллической формы В сульфата показаны на ФИГ. 17. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 6,67%, когда температуру повышали до 150°C; два эндотермических пика наблюдали при 98,0°C и

140,2°C (температура пика) на кривой DSC. В соответствии с потерей веса 6,67% TGA предварительно определили, что кристаллическая форма В содержала приблизительно 1,5 кристаллизационной воды. Результаты испытания IC/HPLC показали, что кристаллическая форма В характеризовалась кислотно-основным молярным соотношением 1:1.

### **Вариант осуществления 13**

Способ получения кристаллической формы С соединения, представленного формулой (II-3)

399,3 мг образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), взвешивали и помещали в стеклянную колбу на 20 мл, добавляли внутрь 13 мл этилацетата при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию, и к полученному по каплям добавляли 350 мкл 4 М серной кислоты (молярное соотношение серной кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,03:1). После того, как смесь суспендировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 351 мг твердого вещества.

Кристаллическая форма С характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 18, и результаты TGA/DSC кристаллической формы С сульфата показаны на ФИГ. 19. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 6,8%, когда температуру повышали до 150°C; два эндотермических пика наблюдали при 69,3°C и 118,1°C (температура пика) на кривой DSC. Результаты испытания IC/HPLC показали, что кристаллическая форма С характеризовалась кислотно-основным молярным соотношением 1:1.

### **Вариант осуществления 14**

Способ получения кристаллической формы D соединения, представленного формулой

(II-3)

399,3 мг образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), взвешивали и помещали в стеклянную колбу на 20 мл, добавляли внутрь 13 мл этанола при перемешивании магнитной мешалкой (приблизительно 750 об./мин.) и смесь диспергировали в однородную суспензию, и к полученному по каплям добавляли 350 мкл 4 М серной кислоты (молярное соотношение серной кислоты и образца кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), составляло 1,03:1). После того, как смесь суспендировали и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, твердое вещество собирали с помощью вакуумной фильтрации и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение 20 ч., затем получали 350 мг твердого вещества.

Кристаллическая форма D характеризуется XRPD-дифрактограммой, как показано на ФИГ. 20, и результаты TGA/DSC кристаллической формы D сульфата показаны на ФИГ. 21. Результаты TGA показали, что потеря веса образца составляла 8,1%, когда температуру повышали до 150°C; два эндотермических пика наблюдали при 78,5°C и 144,3°C (температура пика) на кривой DSC. Результаты испытания IC/HPLC показали, что кристаллическая форма С характеризовалась кислотно-основным молярным соотношением 1:1.

### **Вариант осуществления 15. Оценка динамической растворимости**

Оценивали динамическую растворимость кристаллической формы В сульфата, кристаллической формы А малеата и кристаллической формы С гидрохлорида в воде и трех биологических растворителях.

Растворимость каждого образца, вращаемого и перемешиваемого при 37°C, с концентрацией твердого вещества 10 мг/мл (в пересчете на свободное состояние, 40 мг твердых веществ помещали в 4 мл растворителя) в четырех системах воды, SGF, FaSSIF и FeSSIF определяли в разные моменты времени (1, 2, 4 и 24 ч.).

Таблица-17. Краткое изложение результатов испытания динамической растворимости

Солевая форма	Растворитель	1 час		2 часа		4 часа		24 часа	
		S	pH	S	pH	S	pH	S	pH
Кристаллическая форма В сульфата	H <sub>2</sub> O	3,7	2,0	3,8	2,2	3,7	2,1	4,0	1,9
	SGF	5,3	1,7	5,0	1,8	4,8	1,8	5,3	1,6
	FaSSIF	3,4	2,7	3,4	2,6	3,3	2,7	2,6	2,4
	FeSSIF	0,07	4,3	0,07	4,3	0,06	4,3	0,05	4,4
Кристаллическая форма А малеата	H <sub>2</sub> O	2,9	2,4	2,8	2,6	2,7	2,5	1,7	2,1
	SGF	6,8	2,1	6,4	2,1	6,6	2,1	3,9	1,9
	FaSSIF	0,98	3,0	0,96	2,9	0,98	2,9	0,77	2,8
	FeSSIF	0,06	4,6	0,05	4,5	0,05	4,5	0,03	4,6
Кристаллическая форма С гидрохлорида	H <sub>2</sub> O	2,7	2,0	2,4	2,1	2,3	2,0	2,0	1,9
	SGF	5,6	1,8	5,3	1,8	5,1	1,8	4,3	1,7
	FaSSIF	0,67	2,7	0,64	2,6	0,59	2,6	0,49	2,6
	FeSSIF	0,02	4,6	0,02	4,6	0,02	4,6	0,01	4,7

P: растворимость (мг/мл).

#### Вариант осуществления 16. Оценка гигроскопичности

Гигроскопичность кристаллической формы В сульфата, кристаллической формы А малеата и кристаллической формы С гидрохлорида оценивали с помощью DVS. Адсорбция воды (вторая кривая адсорбции) трех солевых форм при 25°C/80% RH составляет 7,62%, 1,35% и 4,77% соответственно.

#### Вариант осуществления 17. Стабильность в твердом состоянии

Химическую стабильность образцов определяли с помощью HPLC после помещения кристаллической формы В сульфата, кристаллической формы А малеата и кристаллической формы С гидрохлорида при 25°C/60% RH и 40°C/75% RH на 1 неделю соответственно. Для малеата собирали дополнительные данные по стабильности в течение одного месяца и двух месяцев хранения при 25°C/60% RH и 40°C/75% RH (открытым) и с применением кристаллической формы А малеата в качестве исходного

образца, собирали данные по стабильности за 24 часа хранения при 60°C (закрытым). Данные по чистоте приведены в таблице 18. Результаты показали, что ни одна из трех солевых форм не подверглась значительному разложению в соответствующих условиях, и ни одна из кристаллических форм не изменилась.

Таблица-18. Краткое изложение оценки стабильности твердого состояния

Исходный материал	Условие	Момент времени	Чистота (% площади)	Чистота/Исходная чистота (%)
Кристаллическая форма В сульфата	Исходное значение	-	98,40	--
	25°C/60% RH	1 неделя	97,98	99,57
	40°C/75% RH	1 неделя	98,06	99,65
Кристаллическая форма А малеата	Исходное значение	-	98,39	--
	25°C/60% RH	1 неделя	98,14	99,75
		1 месяц	98,31	99,92
		2 месяца	98,78	99,90
	40°C/75% RH	1 неделя	98,08	99,68
		1 месяц	98,33	99,94
2 месяца		98,84	99,91	
Кристаллическая форма А малеата	Исходное значение	-	98,72	--
	60°C/закрытый	24 часа	98,66	99,94
Кристаллическая форма С гидрохлорида	Исходное значение	-	99,03	--
	25°C/60% RH	1 неделя	98,99	99,96
	40°C/75% RH	1 неделя	98,95	99,92

### Вариант осуществления 18. Анализ биологической активности

## Экспериментальный пример 18- 1. Анализ активности киназ JAK1, JAK2, JAK3, TYK2 *in vitro*

### Материалы для эксперимента

Рекомбинантные человеческие JAK1, JAK2, JAK3 и протеаза TYK2, а также основные инструменты и реагенты предоставлены компанией Eurofins, Великобритания.

### Способ проведения эксперимента

Разбавление JAK2, JAK3 и TYK2. 20 mM 3-(*N*-морфолино)пропансульфоновой кислоты (MOPS), 1 mM EDTA, 0,01% Brij, 35,5% глицерина, 0,1% β-меркаптоэтанола, 1 мг/мл BSA; разбавление JAK1: 20 mM TRIS, 0,2 mM EDTA, 0,1% β-меркаптоэтанола, 0,01% Brij, 35,5% глицерина. Все соединения получали в 100% растворе DMSO и довели до 50-кратной конечной концентрации для анализа. Тестируемые соединения разбавляли в 3-кратном градиенте концентрации с 9 конечными концентрациями от 10 мкМ до 0,001 мкМ, где содержание DMSO в реакции анализа составляло 2%. Рабочие исходные растворы соединений добавляли в лунки для анализа в качестве первого компонента реакции и затем добавляли остальные компоненты согласно протоколу, подробно описанному для анализа ниже.

### Ферментативная реакция JAK1(h)

JAK1(h) инкубировали с 20 mM Tris/HCl, pH 7,5, 0,2 mM EDTA, 500 мкМ MGEEPLYWSFPAKKK, 10 mM ацетата магния и [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]-АТФ (активность и концентрацию определяли при необходимости). Реакцию начинали посредством добавления смеси Mg/АТФ и заканчивали посредством добавления 0,5% фосфорной кислоты через 40 мин. инкубации при комнатной температуре. Затем 10 мкл реакционной смеси по каплям добавляли на фильтровальную подушку P30 и промывали три раза 0,425% фосфорной кислотой и один раз метанолом в течение 4 минут, затем высушивали и анализировали с применением сцинтилляционного счетчика.

**Ферментативная реакция JAK2(h)**

JAK2(h) инкубировали с 8 мМ MOPS, pH 7,0, 0,2 мМ EDTA, 100 мкМ KTFCGTPEYLAPEVRREPRILCM.EQEMFRDFDYIADWC, 10 мМ ацетата магния и  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$  (активность и концентрацию определяли при необходимости). Реакцию начинали посредством добавления смеси Mg/ATP и заканчивали посредством добавления 0,5% фосфорной кислоты через 40 мин. инкубации при комнатной температуре. Затем 10 мкл реакционной смеси по каплям добавляли на фильтровальную подушку P30 и промывали три раза 0,425% фосфорной кислотой и один раз метанолом в течение 4 минут, затем высушивали и анализировали с применением сцинтилляционного счетчика.

**Ферментативная реакция JAK3(h)**

JAK3(h) инкубировали с 8 мМ MOPS, pH 7,0, 0,2 мМ EDTA, 500 мкМ GGEEEEYFELVKKKK, 10 мМ ацетата магния и  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$  (активность и концентрацию определяли при необходимости). Реакцию начинали посредством добавления смеси Mg/ATP и заканчивали посредством добавления 0,5% фосфорной кислоты через 40 мин. инкубации при комнатной температуре. Затем 10 мкл реакционной смеси по каплям добавляли на фильтровальную подушку P30 и промывали три раза 0,425% фосфорной кислотой и один раз метанолом в течение 4 минут, затем высушивали и анализировали с применением сцинтилляционного счетчика.

**Ферментативная реакция TYK2(h)**

TYK2(h) инкубировали с 8 мМ MOPS, pH 7,0, 0,2 мМ EDTA, 250 мкМ GGMEDIYFEFMGGKKK, 10 мМ ацетата магния и  $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$  (активность и концентрацию определяли при необходимости). Реакцию начинали посредством добавления смеси Mg/ATP и заканчивали посредством добавления 0,5% фосфорной кислоты через 40 мин. инкубации при комнатной температуре. Затем 10 мкл реакционной смеси по каплям добавляли на фильтровальную подушку P30 и

промывали три раза 0,425% фосфорной кислотой и один раз метанолом в течение 4 минут, затем высушивали и анализировали с применением сцинтилляционного счетчика.

### Анализ данных

Результаты IC<sub>50</sub> получали посредством XLFIT5 (формула 205) от корпорации IDBS, как показано в таблице 19.

Таблица 19. Результаты скрининга *in vitro* соединений по настоящему изобретению

Соединение	ЖАК1 (IC <sub>50</sub> , нМ)	ЖАК2 (IC <sub>50</sub> , нМ)	ЖАК3 (IC <sub>50</sub> , нМ)	ТЮК2 (IC <sub>50</sub> , нМ)
Соединение, представленное формулой (II), полученное в варианте осуществления 2	1	8	118	15

**Вывод:** соединения по настоящему изобретению продемонстрировали хорошее селективное ингибирование ЖАК1 и/или ЖАК2 в анализе активности 4 подтипов киназ ЖАК1, ЖАК2, ЖАК3 и ТЮК2 *in vitro*.

### Экспериментальный пример 18-2. Испытание на проницаемость

#### Материалы для эксперимента

Буферный раствор для переноса представлял собой HBSS (сбалансированный солевой раствор Хенкса) и 10 мМ HEPES [раствор *N*-(2-гидроксиэтил)пиперазин-*N'*-(2-этансульфоновой кислоты)], со значением pH 7,40 ± 0,05; клетки Сасо-2 получали от компании ATCC.

### Способ проведения эксперимента

Клетки Сасо-2 высевали при  $1 \times 10^5$  клеток/см<sup>2</sup> в 96-луночных ВД планшетах из полиэтилентерефталата (PET) со вставками и среду обновляли каждые 4-5 дней до дня 21-28 с образованием конфлюэнтного монослоя. Тестируемые соединения тестировали в двустороннем формате при 2 мкМ в двух повторностях. Дигоксин добавляли при 10 мкМ в двустороннем формате и надолол и метопролол добавляли при 2 мкМ в двустороннем формате. Конечную концентрацию DMSO регулировали до менее 1%. Планшеты инкубировали в инкубаторе с CO<sub>2</sub> при  $37 \pm 1^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. с 5% CO<sub>2</sub> при насыщенной влажности без встряхивания. Все образцы смешивали с ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт, и центрифугировали при 4000 об./мин в течение 10 мин. 100 микролитров надосадочной жидкости разбавляли 100 микролитрами дистиллированной воды для анализа посредством LC/MS/MS. По данным анализа посредством LC/MS/MS значения концентрации тестируемых соединений и эталонного соединения в исходном растворе тестируемого вещества, растворе тестируемого вещества и растворе тестируемого соединения определяли с применением отношения площади пика аналита к внутреннему стандарту. После тестирования с переносом целостность монослоя клеток Сасо-2 определяли посредством реакции исключения флуоресцеина желтого и рассчитывали показатель кажущейся проницаемости и коэффициент оттока. Результаты эксперимента показаны в таблице 20.

Таблица 20. Проницаемость соединения, представленного формулой (II), полученного в варианте осуществления 2

Название соединения	Средний коэффициент кажущейся проницаемости Среднее значение $P_{app}$ ( $10^{-6}$ см/с)		Коэффициент оттока
	От А до В	От В до А	
Надолол	0,16	ND	-
Метопролол	18,11	ND	-

Дигоксин	0,04	13,88	349,25
Соединение, представленное формулой (II), полученное в варианте осуществления 2	28,58	31,18	1,09

**Вывод:** соединение по настоящему изобретению характеризуется характерной высокой проницаемостью и способствует достижению надлежащей концентрации в ткани-мишени и биодоступности при пероральном введении.

Примечание. ND: не определено.

### Экспериментальный пример 18-3. Фармакокинетическое (PK) испытание

Прозрачные растворы, полученные посредством растворения тестируемых соединений, вводили самцам мышей (C57BL/6) или крыс (SD) посредством инъекции в хвостовую вену и с помощью желудочного зонда (голодание в течение ночи, возраст 7-8 недель). После введения тестируемых соединений кровь собирали из нижнечелюстной вены и центрифугировали с получением плазмы крови через 0,117, 0,333, 1, 2, 4, 7 и 24 ч. для группы внутривенных инъекций (1 мг/кг) и через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 ч. для группы перорального введения (3 мг/кг). Концентрацию в плазме крови измеряли посредством LC-MS/MS и соответствующие фармакокинетические параметры рассчитывали с помощью программного обеспечения для определения фармакокинетики WinNonlin™ версии 6.3 с применением линейно-логарифмического трапециевидного способа без компартментальной модели. Результаты теста являются следующими.

Таблица 21. Результаты PK испытания у мышей для соединения, представленного формулой (II), полученного в варианте осуществления 2

PK-параметры	Результаты
$T_{1/2}$ (ч.)	1,89
$C_{max}$ (нМ)	6000
$AUC_{0-inf}$ (нМ.ч.)	12765

Биодоступность (%) <sup>a</sup>	88,4
---------------------------------	------

Примечание.  $T_{1/2}$ : период полужизни;  $C_{max}$ : пиковая концентрация;

$AUC_{0-inf}$ : область под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени с момента времени 0 до бесконечности;

биодоступность: биодоступность.

**Вывод:** соединение по настоящему описанию обладает надлежащей пероральной биологической доступностью и более высокой степенью воздействия у мышей, и является благоприятным для обеспечения надлежащей эффективности *in-vivo*.

#### Экспериментальный пример 18-4. Исследование фармакодинамики *in-vivo* при адьювант-индуцированном артрите (AIA) у крыс

Экспериментальные процедуры.

Соединения, раскрытые в данном документе, тестировали в отношении их эффективности относительно артрита с применением модели адьювант-индуцированного артрита у крыс. Самок крыс Lewis весом 160-180 грамм анестезировали изофлураном и им вводили 0,1 мл суспензии *Mycobacterium tuberculosis* путем подкожной инъекции в левую заднюю лапу. Животных объединяли в группы и вводили тестируемые соединения через 13 дней моделирования, например, крысам давали разные дозы, как показано в таблице 4-2. Тестируемое соединение 1-13 растворяли в смешанном растворителе из [5% DMSO, 95% (12% SBE- $\beta$ -CD), 0,5% MC]. Самкам крыс Lewis осуществляли пероральное введение 2 раза в день (8 животных в каждой группе). За состоянием крыс наблюдали в течение двух недель, в течение которых регистрировали увеличение объема стопы и осуществляли балльную оценку с помощью критерия, показанного в таблице 22.

Таблица 22. Критерий балльной клинической оценки артрита

Показатель	Клинические симптомы
0	Отсутствие эритемы и покраснения

1	Эритема или легкое покраснение возле костей предплюсны, в области голеностопных суставов или костей плюсны, а также эритема и покраснение одного пальца ноги
2	Незначительная эритема и покраснение голеностопных суставов и костей плюсны или покраснение и эритема на двух или более пальцах ног
3	Умеренная эритема и опухание голеностопных суставов, запястных суставов и костей плюсны
4	Сильное покраснение и опухание голеностопных суставов, запястных суставов, костей плюсны и пальцев ног

#### Результаты эксперимента

Две группы обработки соединением 1-13 продемонстрировали значительное ослабление эффекта в отношении тенденции к потере веса у животных, вызванной влиянием заболевания, а группы с низкой и средней дозой (3 мг/кг и 10 мг/кг) демонстрировали значительную разницу с дня 20 по сравнению с контрольной группой с растворителем, что свидетельствует о хорошем эффекте в отношении восстановления веса. Соединение 1-13 подавляло повышение клинического показателя артрита и объема лапы, и данное подавление было дозозависимым. Эффект 10 мг/кг соединения 1-13 демонстрировал наиболее значительную эффективность (значительная разница по сравнению с контрольной группой с растворителем, начиная с дня 15). Средний клинический показатель артрита для данной группы снизился с пика 6 баллов в день 13 до 1,4 бала в конечной точке эксперимента в день 27 и значительно отличался по сравнению с контрольной группой с растворителем.

Таблица 23. Определение ингибирования по площади под кривой клинического показателя (AUC)

Соединение	Доза (мг/кг)	AUC (%)
Контрольная группа с растворителем	0	0%
Соединение, представленное формулой (II), полученное в варианте осуществления 2	3	49,6
	10	60,5

**Вывод:** соединение, представленное формулой (II), полученное в варианте осуществления 2 настоящего изобретения, продемонстрировало значительный терапевтический эффект (для скорости ингибирования по сравнению с контрольной группой с растворителем,  $P < 0,0001$ ) в дозах 3 мг/кг и 10 мг/кг, и соединение, представленное формулой (II), полученное в варианте осуществления 2 настоящего изобретения, продемонстрировало надлежащую положительную корреляцию «доза-эффект» (3 мг/кг и 10 мг/кг).

#### Сравнительный вариант осуществления 1

В настоящем изобретении также проводится скрининг в отношении солеобразования L-аспарагиновой кислоты, фумаровой кислоты, L-винной кислоты и лимонной кислоты. С применением кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), в качестве исходного материала, в соответствии с основной рКа (4,47) соединения и приблизительной растворимостью исходного материала в разных растворителях при комнатной температуре, L-аспарагиновую кислоту, фумаровую кислоту, L-винную кислоту и лимонную кислоту выбирали в качестве кислотных лигандов (молярное соотношение свободного состояния и кислотного лиганда составляло 1:1), и конкретные стадии скринингового теста пяти систем растворителей, как показано в таблице 24 были следующими: приблизительно 20 мг исходной кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), и эквимольные количества вышеуказанной кислоты отвешивали во флакон для HPLC, и добавляли туда 0,5 мл следующего растворителя и перемешивали с получением суспензии. После

суспендирования и перемешивания при комнатной температуре в течение 3 дней твердое вещество разделяли посредством центрифугирования и высушивали под вакуумом при комнатной температуре в течение приблизительно 4 часов. Результаты показаны в таблице 24.

Таблица 24

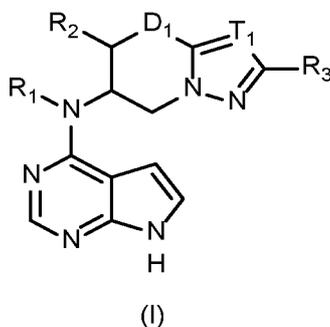
№	Лиганд, представляющий собой кислоту	АСN/H <sub>2</sub> O (19:1, об:об)	Ацетон	Этилацетат	Этанол	Тetraгидрофуран
1	L-Аспарагиновая кислота	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние
2	Фумаровая кислота	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние
3	L-Винная кислота	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние	Свободное состояние
4	Лимонная кислота	Свободное состояние	Свободное состояние	Цитрат	Свободное состояние	Свободное состояние

Как можно видеть из таблицы 24, если кислота представляет собой L-аспарагиновую кислоту, фумаровую кислоту и L-винную кислоту, ни один из вышеуказанных пяти растворителей не может образовывать соль с соединением, представленным формулой (II). Если кислота представляет собой лимонную кислоту соль может быть образована только когда растворитель представляет собой этанол, а другие четыре растворителя не могут образовывать соль.

Хотя конкретные варианты осуществления по настоящему изобретению были описаны выше, специалисту в данной области техники будет понятно, что они являются всего лишь примерами, в эти варианты осуществления можно вносить различные изменения или модификации без отступления от принципа и сути настоящего изобретения. Следовательно, объем защиты настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения.

### Формула изобретения

1. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (I), его соль или гидрат его соли,



где

$T_1$  представляет собой CH или N;

$D_1$  представляет собой O или  $C_{0-1}$ алкил;

$R_1$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_3$ алкил или « $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный 1, 2 или 3  $R_a$ »;

$R_2$  представляет собой H,  $C_1$ - $C_3$ алкил или « $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный 1, 2 или 3  $R_b$ »;

$R_3$  представляет собой H, фтор, хлор, бром, йод, -CN,  $C_1$ - $C_3$ алкил или « $C_1$ - $C_3$ алкил, замещенный 1, 2 или 3  $R_c$ »;

$R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$  независимо выбраны из фтора, хлора, брома, йода и  $NH_2$ ;

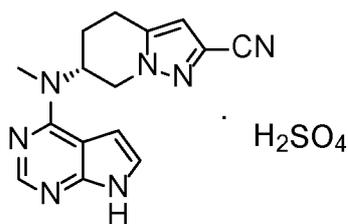
кислота в отношении соли выбрана из малеиновой кислоты, хлористоводородной кислоты и серной кислоты.

2. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (I), его соль или гидрат его соли по п. 1, где  $R_1$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

и/или  $R_2$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

и/или  $R_3$  представляет собой водород, галоген или CN, предпочтительно CN;





II-3

следующего соединения:

4. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (I), его соль или гидрат его соли по п. 3, где

если соединение, представленное формулой (I), представляет собой соединение, представленное формулой (II), соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму А, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $12,69^\circ$ ,  $13,84^\circ$ ,  $15,37^\circ$ ,  $15,90^\circ$ ,  $16,62^\circ$ ,  $19,07^\circ$ ,  $27,66^\circ$  и  $25,62^\circ$ ;

и/или, если соединение, представленное формулой (I), представляет собой соединение, представленное формулой (II), соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму В, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $12,40^\circ$ ,  $13,31^\circ$ ,  $15,75^\circ$ ,  $22,16^\circ$ ,  $23,72^\circ$ ,  $25,49^\circ$ ,  $26,12^\circ$  и  $26,87^\circ$ ;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой малеат, представленный формулой (II-1), малеат, представленный формулой (II-1), представляет собой кристаллическую форму А малеата, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $12,24^\circ$ ,  $13,14^\circ$ ,  $13,73^\circ$ ,  $14,56^\circ$ ,  $15,52^\circ$ ,  $17,54^\circ$ ,  $19,54^\circ$ ,  $23,19^\circ$ ,  $26,55^\circ$  и  $26,91^\circ$ ;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $7,20^\circ$ ,  $7,85^\circ$ ,  $8,63^\circ$ ,  $10,82^\circ$ ,  $21,25^\circ$ ,

21,78°, 24,12°, 25,56°, 26,11° и 27,03°;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму В гидрохлорида, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 5,95°, 11,92°, 12,53°, 13,14°, 20,94°, 24,96°, 25,67°, 30,09° и 31,69°;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму С гидрохлорида, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 5,89°, 11,77°, 13,21°, 13,52°, 15,75°, 23,51°, 25,51°, 24,65°, 26,31° и 27,15°;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму D гидрохлорида, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 3,08°, 6,07°, 9,05°, 12,06°, 12,73°, 13,23°, 13,78°, 15,08°, 21,28°, 24,94°, 26,06° и 31,72°;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму А сульфата, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при 4,16°, 4,46°, 7,56°, 8,02°, 12,65°, 13,36°, 15,75°, 17,91°, 20,43°, 24,54°, 24,94°, 25,90° и 26,99°;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), кристаллическая соль сульфата,

представленного формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму С сульфата, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $6,09^\circ$ ,  $12,17^\circ$ ,  $13,25^\circ$ ,  $15,60^\circ$ ,  $16,09^\circ$ ,  $17,45^\circ$ ,  $18,66^\circ$ ,  $22,61^\circ$ ,  $23,62^\circ$ ,  $24,44^\circ$ ,  $25,04^\circ$ ,  $25,89^\circ$ ,  $26,30^\circ$  и  $26,62^\circ$ ;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму D сульфата, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $4,16^\circ$ ,  $6,11^\circ$ ,  $8,00^\circ$ ,  $9,10^\circ$ ,  $10,91^\circ$ ,  $13,73^\circ$ ,  $18,86^\circ$ ,  $23,27^\circ$ ,  $25,28^\circ$  и  $25,97^\circ$ ;

и/или, если гидрат соли соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрат сульфата, представленного формулой (II-3), гидрат сульфата, представленного формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму В гидрата сульфата, которая характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, выраженной значениями угла  $2\theta$  с дифракционными пиками при  $5,18^\circ$ ,  $12,03^\circ$ ,  $12,92^\circ$ ,  $15,54^\circ$ ,  $16,09^\circ$ ,  $17,74^\circ$ ,  $19,06^\circ$ ,  $20,71^\circ$ ,  $23,99^\circ$ ,  $24,82^\circ$  и  $25,79^\circ$ .

5. Кристаллическая форма соединения, представленного формулой (I), его соль или гидрат его соли по п. 4, где, если соединение, представленное формулой (I), представляет собой соединение, представленное формулой (II), соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму А, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы А, выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ ( $^\circ$ )	Относительная интенсивность (%)
6,33	9,91
12,69	97,83

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
13,84	69,04
14,91	27,95
15,37	76,70
15,90	45,28
16,62	66,33
19,07	40,00
22,15	17,81
24,96	24,95
25,62	100,00
26,95	30,65
27,66	29,86
30,19	5,78
37,92	3,13
38,88	7,58

;

и/или кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC), содержащей пик поглощения с максимумом температуры 300,4°C; и/или кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 2,1% в диапазоне температур 25,1°C-250°C; предпочтительно кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 1; и/или кристаллическая форма А соединения, представленного формулой (II), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 2;

и/или, если соединение, представленное формулой (I), представляет собой соединение, представленное формулой (II), соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму В, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы В, выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
12,40	43,82
13,31	79,40
15,75	76,57
19,12	15,04
22,16	100,00
23,72	62,88
25,49	20,80
26,12	42,21
26,87	26,28
33,42	2,44

;

предпочтительно, кристаллическая форма В соединения, представленного формулой (I), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 3;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой малеат, представленный формулой (II-1), малеат, представленный формулой (II-1), представляет собой кристаллическую форму А малеата, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы А малеата, выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
4,40	14,26
8,76	9,45
12,24	21,69
13,14	24,97
13,73	100,00
14,56	19,33
15,52	16,05
16,42	2,53
17,54	35,08
18,89	2,59
19,54	32,55
20,37	11,04
23,19	18,59
23,70	5,19
24,59	5,61
25,52	7,75
26,55	15,18
26,91	15,77
27,11	9,87
27,98	3,54
29,30	6,68
30,01	3,87
36,24	1,53
37,44	2,47

;

и/или кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1),

характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пик поглощения с максимумом температуры 173,3°C; и/или кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 1,86% в диапазоне температур 29,1°C-150°C; предпочтительно кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 4; и/или кристаллическая форма А малеата, представленного формулой (II-1), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 5;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
6,17	8,01
7,20	38,14
7,85	100,00
8,63	30,15
10,82	51,15
12,55	6,78
13,75	6,92
15,95	9,57
19,08	5,50
20,39	7,33

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
21,25	35,03
21,78	33,53
24,12	26,63
25,56	38,38
26,11	37,55
27,03	28,20
31,72	11,22

;

и/или кристаллическая форма А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей три пика поглощения с максимумами температуры 78,1°C, 92,2°C и 274°C соответственно; и/или кристаллическая форма А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 6,71% в диапазоне температур 27,2°C-100°C; предпочтительно кристаллическая форма А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 6; и/или кристаллическая форма А гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 7;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму В гидрохлорида, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы В гидрохлорида, выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
--------------------	---------------------------------

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
5,95	100,00
11,05	13,61
11,92	61,44
12,53	31,64
13,14	48,62
16,67	8,26
19,31	6,81
20,94	90,42
22,04	5,05
23,19	13,88
24,96	43,42
25,67	49,06
30,09	18,58
31,69	36,23
39,46	14,32

;

и/или кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пик поглощения с максимумом температуры 274,7°C; и/или кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 2,34% в диапазоне температур 31,4°C-100°C; предпочтительно кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 8; и/или кристаллическая форма В гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 9;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму С гидрохлорида, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
5,89	60,87
11,77	100,00
12,58	22,24
13,21	71,07
15,75	59,51
17,71	13,70
18,41	17,93
23,51	90,26
24,65	18,91
25,51	25,11
26,31	55,95
27,15	43,81

;

и/или кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей пик поглощения с максимумом температуры  $275,1^{\circ}\text{C}$ ; и/или кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса  $1,32\%$  в диапазоне температур  $33,7^{\circ}\text{C}$ - $100^{\circ}\text{C}$ ; предпочтительно кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется по сути такой порошковой

рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 10; и/или кристаллическая форма С гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 11;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму D гидрохлорида, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы D гидрохлорида, выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
3,08	79,15
6,07	100,00
9,05	30,52
12,06	29,69
12,73	34,25
13,23	25,66
13,78	25,88
14,53	17,45
15,08	26,72
16,32	14,81
17,45	11,57
18,20	10,95
19,31	6,12
21,28	79,37
22,02	15,50
23,36	10,90

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
24,94	28,49
26,06	36,10
29,23	5,77
30,51	11,55
31,72	40,73
36,83	5,80

;

и/или кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения с максимумами температуры 273,7°C и 279,3°C соответственно;

и/или кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 2,92% в диапазоне температур 28,3°C-100°C; предпочтительно кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 12; и/или кристаллическая форма D гидрохлорида, представленного формулой (II-2), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 13;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму A сульфата, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы A сульфата, выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
--------------------	------------------------------------

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
4,16	81,60
4,46	71,99
7,56	100,00
8,02	63,19
9,67	3,76
12,65	30,66
13,36	77,29
14,36	14,12
15,75	40,01
17,91	38,83
19,02	21,35
20,43	34,62
22,34	11,00
24,54	61,38
24,94	65,92
25,90	49,58
26,99	43,14
27,87	11,82

;

и/или кристаллическая форма А сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения с максимумами температуры 85,1°C и 126,7°C соответственно;

и/или кристаллическая форма А сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 8,14% в диапазоне температур 28,4°C-150°C; предпочтительно кристаллическая форма А сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 14; и/или кристаллическая форма

А сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 15;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), кристаллическая соль сульфата, представленного формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму С сульфата, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы С сульфата, выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
6,09	99,99
9,87	8,42
10,84	8,31
12,17	91,39
13,25	28,45
15,60	28,16
16,09	43,58
17,45	31,44
18,66	100,00
19,80	25,64
20,88	22,81
22,61	32,22
23,62	35,33
24,44	30,65
25,04	31,87
25,89	63,39
26,30	43,49

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
26,62	62,05
27,43	21,62
27,76	15,17

;

и/или кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения с максимумами температуры 69,3°C и 118,1°C соответственно; и/или кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 6,82% в диапазоне температур 28,2°C-150°C; предпочтительно кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 18; и/или кристаллическая форма С сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 19;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму D сульфата, и для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы D сульфата, выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
4,61	68,84
6,11	29,48
8,00	45,48
9,10	64,58

Угол $2\theta$ (°)	Относительная интенсивность (%)
10,05	18,88
10,91	46,90
12,72	24,73
13,73	54,06
16,18	23,96
18,86	100,00
20,53	14,88
23,27	39,33
25,28	30,71
25,97	55,48
31,91	13,58
34,12	5,79
38,61	4,36

;

и/или кристаллическая форма D сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения с максимумами температуры 78,5°C и 144,3°C соответственно; и/или кристаллическая форма D сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 8,13% в диапазоне температур 23,3°C-150°C; предпочтительно кристаллическая форма D сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 20; и/или кристаллическая форма D сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 21;

и/или, если гидрат соли соединения, представленного формулой (I), представляет собой

гидрат сульфата, представленного формулой (II-3), вода в кристаллической форме В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), могут характеризоваться числовым соотношением 1,5; и/или для порошковой рентгеновской дифрактограммы кристаллической формы В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), выраженной значениями угла  $2\theta$ , значения  $2\theta$  приведены в следующей таблице:

Угол $2\theta$ (°)	Относительная
5,18	45,44
7,95	11,00
8,82	19,56
10,23	16,98
12,03	24,82
12,92	73,75
15,54	47,91
16,09	90,49
17,74	41,11
19,06	38,98
20,71	33,34
23,99	100,00
24,82	22,22
25,79	56,92

;

и/или кристаллическая форма В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии, содержащей два пика поглощения с максимумами температуры  $98^{\circ}\text{C}$  и  $140,2^{\circ}\text{C}$  соответственно;

и/или кристаллическая форма В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой термогравиметрического анализа с потерей веса 6,67% в диапазоне температур 28,6°C-150°C; предпочтительно кристаллическая форма В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется по сути такой порошковой рентгеновской дифрактограммой, как показана на фиг. 16; и/или кристаллическая форма В гидрата сульфата, представленного формулой (II-3), характеризуется кривой дифференциальной сканирующей калориметрии и кривой термогравиметрического анализа, как показано на фиг. 17.

6. Способ получения кристаллической формы соединения, представленного формулой (I), его соли или гидрата его соли по любому из пп. 1-5, где способ получения соли соединения, представленного формулой (I), включает следующие стадии: проведение реакции солеобразования соединения, представленного формулой (I), по любому из пп. 1-3 и кислоты, указанной в п. 1, в растворителе, предпочтительно растворителе, выбранном из одного или более из тетрагидрофурана, 2-метилфурана, этилацетата, циклогексана, диметилсульфоксида, воды, *n*-бутанола, изопропанола, этанола, *N*-метилпирролидона, ацетонитрила, ацетона, бутанона, метилизобутилкетона, толуола, дихлорметана, 1,4-диоксана и анизола; предпочтительно растворитель выбран из одного или более из тетрагидрофурана, этилацетата, циклогексана, диметилсульфоксида, этанола, воды, *n*-бутанола, *N*-метилпирролидона, ацетонитрила и бутанона; более предпочтительно, растворитель выбран из тетрагидрофурана, ацетона, этанола, этилацетата и водного раствора ацетонитрила.

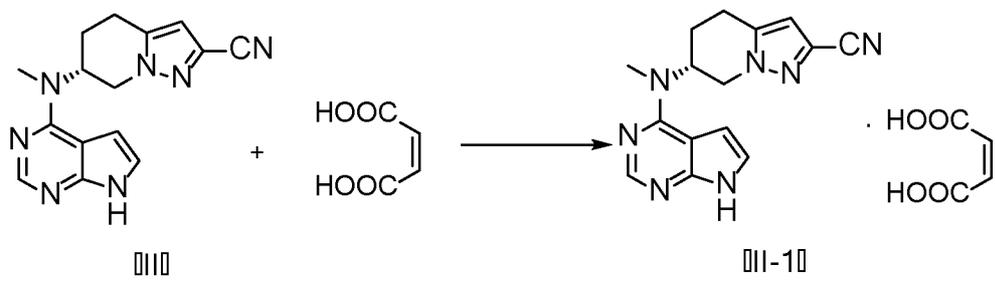
7. Способ получения кристаллической формы соединения, представленного формулой (I), его соли или гидрата его соли по п. 6, где

если соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму А, способ получения кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II), включает следующие стадии: добавление антирастворителя в раствор соединения, представленного формулой (II), в тетрагидрофуране при комнатной температуре и получение кристаллической формы А после кристаллизации, при этом

антирастворитель представляет собой сложноэфирный растворитель или алкановый растворитель;

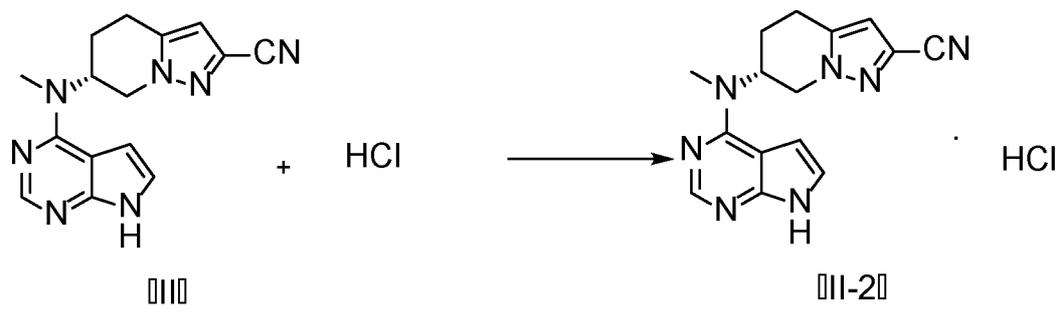
и/или, если соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму В, способ получения кристаллической формы В соединения, представленного формулой (II), включает следующие стадии: растворение кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-1), в NMP при комнатной температуре, добавление воды и получение кристаллической формы В после кристаллизации;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой малеат, представленный формулой (II-1), и малеат, представленный формулой (II-1), представляет собой кристаллическую форму А малеата, способ получения кристаллической формы А малеата включает следующие стадии: диспергирование соединения, представленного формулой (II), и малеиновой кислоты в сложноэфирном растворителе для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы А;

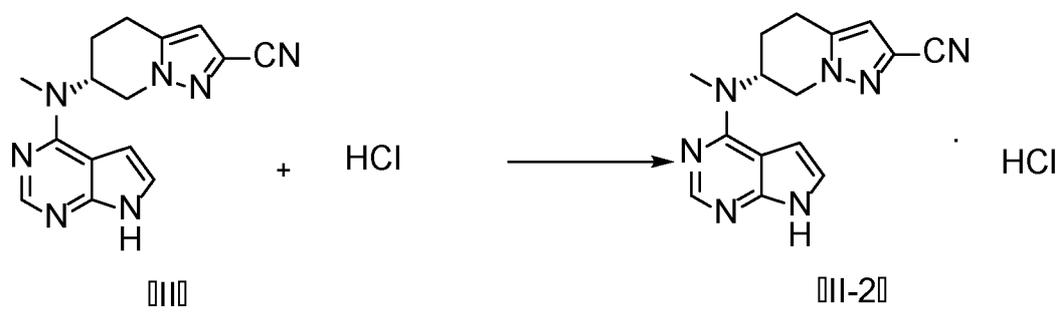


и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида, способ получения кристаллической формы А гидрохлорида включает следующие стадии: добавление хлористоводородной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), для осуществления реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы А, при

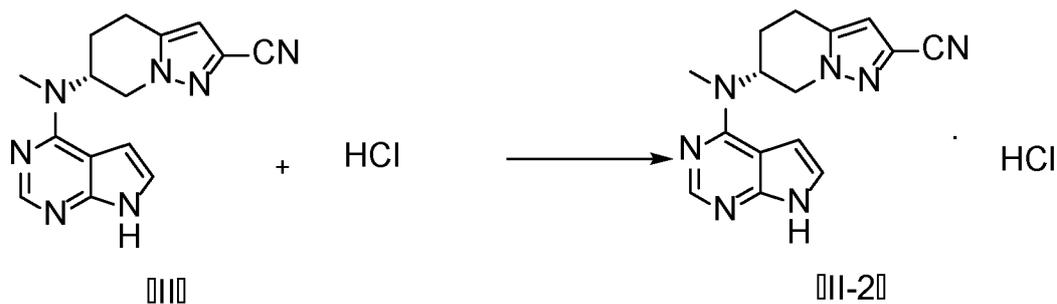
этом растворитель для раствора представляет собой водный раствор ацетонитрила;



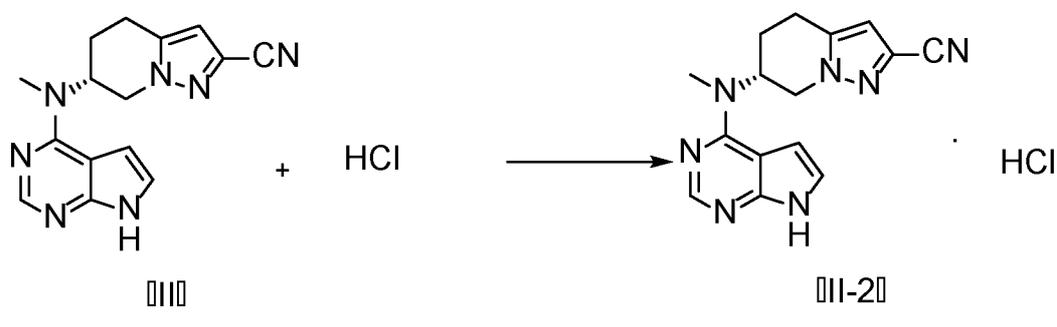
и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму В гидрохлорида, способ получения кристаллической формы В гидрохлорида включает следующие стадии: добавление хлористоводородной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), в этилацетате для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы В;



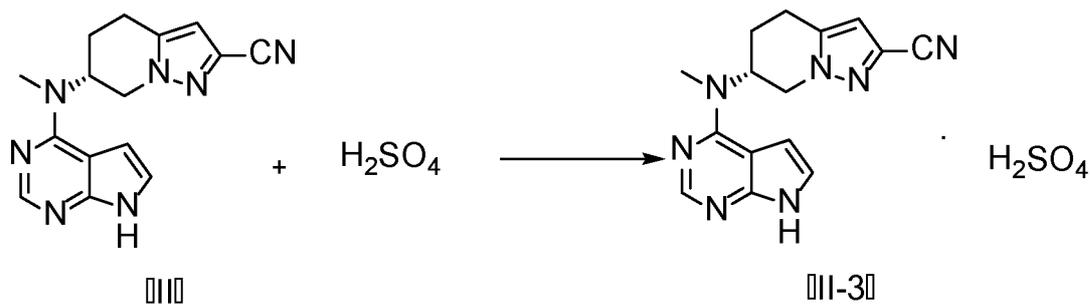
и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму С гидрохлорида, способ получения кристаллической формы С гидрохлорида включает следующие стадии: добавление хлористоводородной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), в этаноле для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы С;



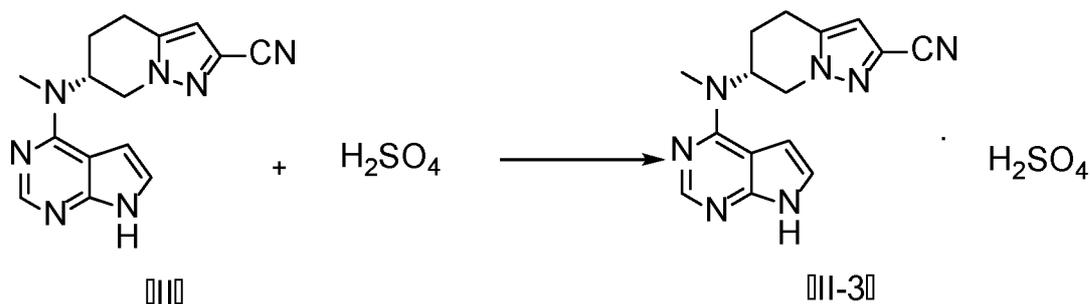
и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму D гидрохлорида, способ получения кристаллической формы D гидрохлорида включает следующие стадии: добавление хлороводородной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), в тетрагидрофуране для осуществления реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы D;



и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму A сульфата, способ получения кристаллической формы A сульфата включает следующие стадии: добавление серной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), для осуществления реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы A, при этом растворитель для раствора представляет собой водный раствор ацетонитрила;



и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму C сульфата, способ получения кристаллической формы C сульфата включает следующие стадии: добавление серной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), в этилацетате для проведения реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы C;



и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму D сульфата, способ получения кристаллической формы D сульфата включает следующие стадии: добавление серной кислоты в раствор соединения, представленного формулой (II), в этаноле для осуществления реакции, показанной на следующей схеме, и осуществления сбора твердого вещества с получением кристаллической формы D;



предпочтительно 1:1 или 1,25:1;

и/или, если соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму А, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и тетрагидрофурана составляет 2–6 мг/мл, предпочтительно 5:1 мг/мл;

и/или, если соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму А, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и антирастворителя составляет 2–6 мг/мл, предпочтительно 5:1 мг/мл или 4:1 мг/мл;

и/или, если соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму В, соотношение массы и объема кристаллической формы А соединения, представленного формулой (II-1), и NMP составляет 1–5 мг/мл, предпочтительно 2:1 мг/мл;

и/или, если соединение, представленное формулой (II), представляет собой кристаллическую форму В, объемное соотношение NMP и воды составляет 1:(0,1–10), предпочтительно 1:(0,2–2), более предпочтительно 1:0,4;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой малеат, представленный формулой (II-1), и малеат, представленный формулой (II-1), представляет собой кристаллическую форму А малеата, молярное соотношение малеиновой кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,04:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой малеат, представленный формулой (II-1), и малеат, представленный формулой (II-1), представляет собой кристаллическую форму А малеата, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этилацетата составляет 10 мг/мл;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой малеат, представленный формулой (II-1), и малеат, представленный формулой (II-1), представляет собой кристаллическую форму А малеата, при этом сложноэфирный

растворитель представляет собой этилацетат;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида, молярное соотношение хлористоводородной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,05:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и водного раствора ацетонитрила составляет 40 мг/мл;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму А гидрохлорида, водный раствор ацетонитрила характеризуется объемным соотношением ацетонитрила и водного раствора в водном растворе ацетонитрила, составляющим 19:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму В гидрохлорида, молярное соотношение хлористоводородной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,05:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму В гидрохлорида, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этилацетата составляет 40 мг/мл;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой

гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму С гидрохлорида, молярное соотношение хлористоводородной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,05:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму С гидрохлорида, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этанола составляет 40 мг/мл;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму D гидрохлорида, молярное соотношение хлористоводородной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,05:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрохлорид, представленный формулой (II-2), и гидрохлорид, представленный формулой (II-2), представляет собой кристаллическую форму D гидрохлорида, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и тетрагидрофурана составляет 40 мг/мл;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму A сульфата, молярное соотношение серной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,03:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму A сульфата, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и водного раствора ацетонитрила

составляет 30 мг/мл;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму А сульфата, объемное соотношение ацетонитрила и водного раствора в водном растворе ацетонитрила составляет 19:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму А сульфата, молярная концентрация серной кислоты составляет 4 моль/л;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и кристаллическая соль сульфата, представленного формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму С сульфата, молярное соотношение серной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,03:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и кристаллическая соль сульфата, представленного формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму С сульфата, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этилацетата составляет 30 мг/мл;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и кристаллическая соль сульфата, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму С сульфата, концентрация серной кислоты составляет 4 моль/л;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму D сульфата, молярное соотношение серной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,03:1;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму D сульфата, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и этанола составляет 30 мг/мл;

и/или, если соль соединения, представленного формулой (I), представляет собой сульфат, представленный формулой (II-3), и сульфат, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму D сульфата, концентрация серной кислоты составляет 4 моль/л;

и/или, если гидрат соли соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрат сульфата, представленного формулой (II-3), и гидрат сульфата, представленного формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму B гидрата сульфата, молярное соотношение серной кислоты и соединения, представленного формулой (II), составляет 1,03:1;

и/или, если гидрат соли соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрат сульфата, представленного формулой (II-3), и гидрат сульфата, представленного формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму B гидрата сульфата, соотношение массы и объема соединения, представленного формулой (II), и ацетона составляет 30 мг/мл;

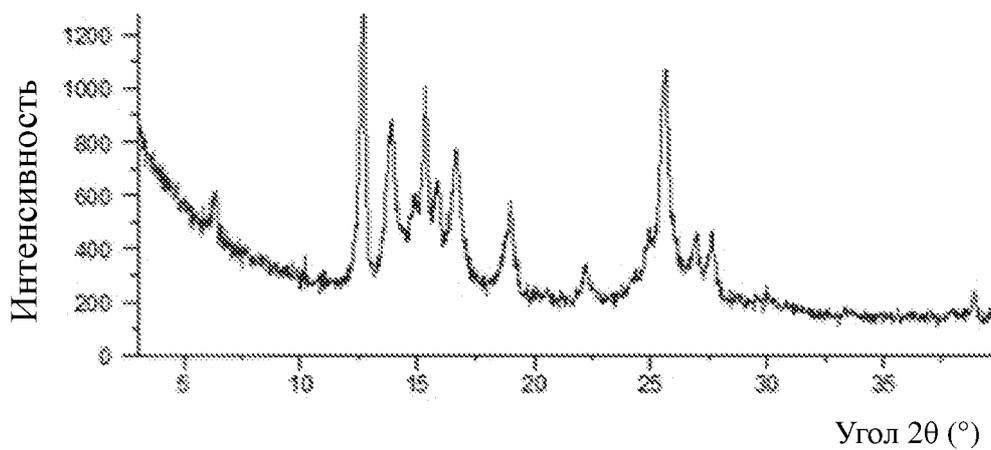
и/или, если гидрат соли соединения, представленного формулой (I), представляет собой гидрат сульфата, представленного формулой (II-3), и гидрат сульфата, представленный формулой (II-3), представляет собой кристаллическую форму B гидрата сульфата, молярная концентрация серной кислоты составляет 4 моль/л.

9. Применение кристаллической формы соединения, представленного формулой (I), его соли и гидрата его соли по любому из пп. 1-5 в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболеваний, связанных с JAK1 и/или JAK2.

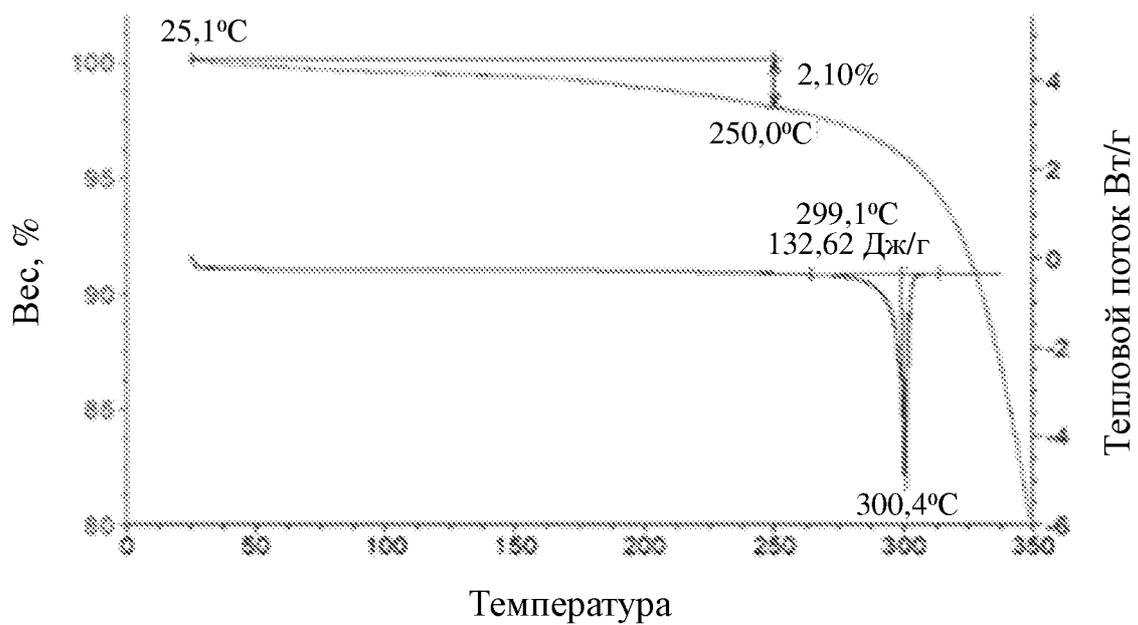
10. Применение кристаллической формы соединения, представленного формулой (I), его соли или гидрата его соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения

заболеваний, связанных с JAK1 и/или JAK2, по п. 9, где в отношении применения связанные заболевания представляют собой ревматоидный артрит.

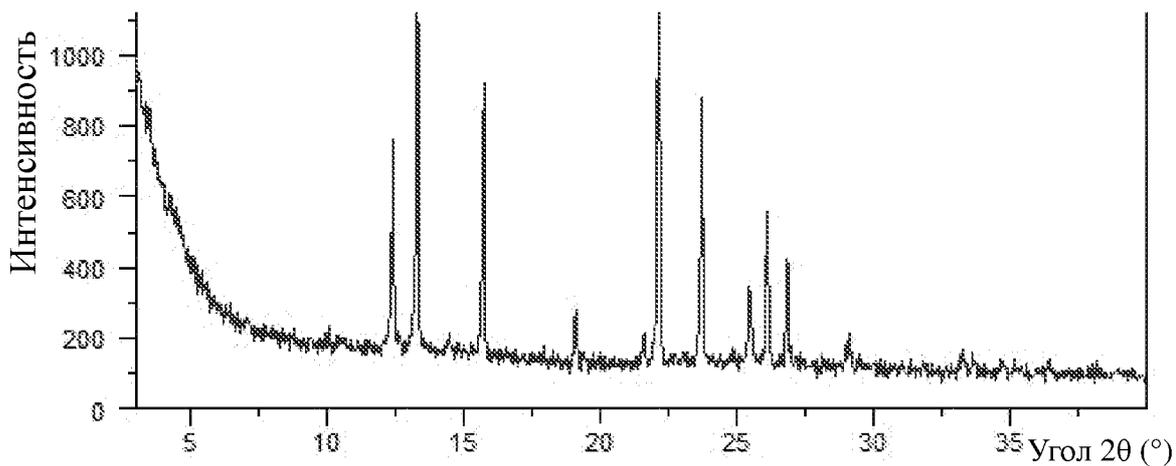
## Графические материалы



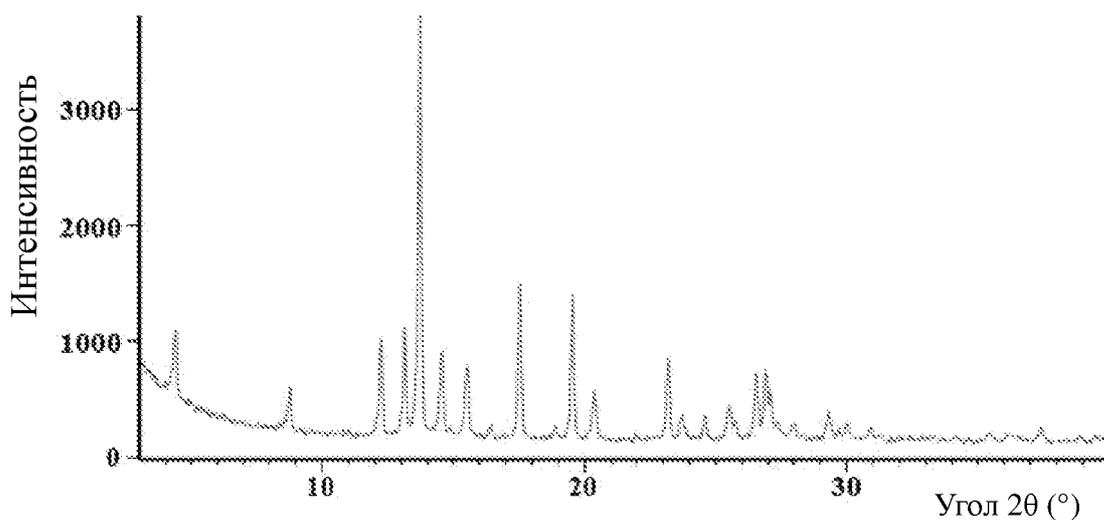
Фиг. 1



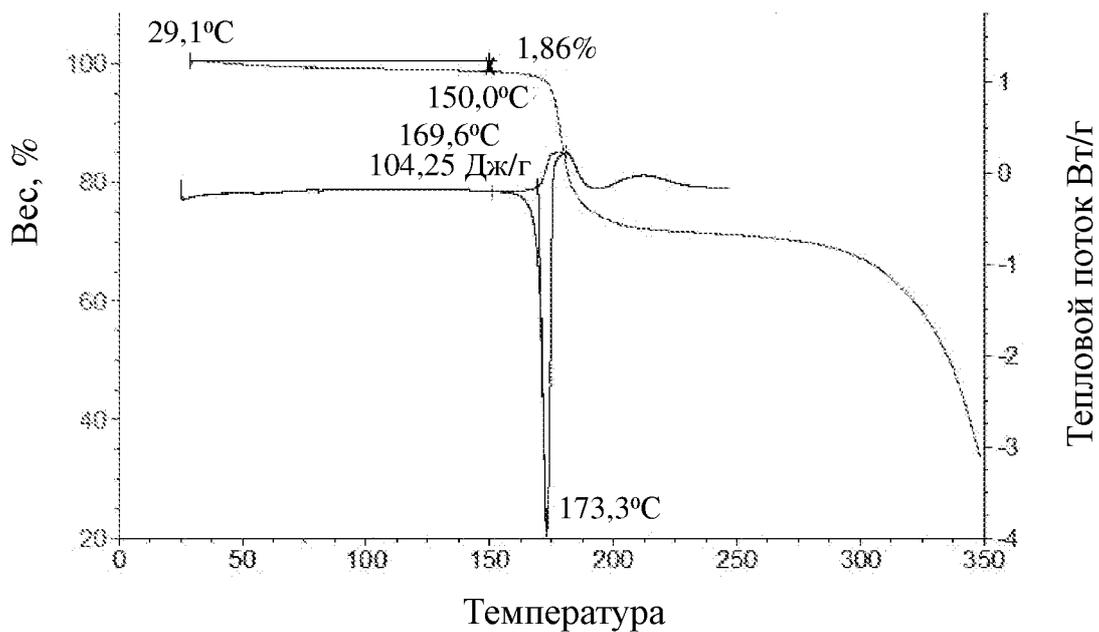
Фиг. 2



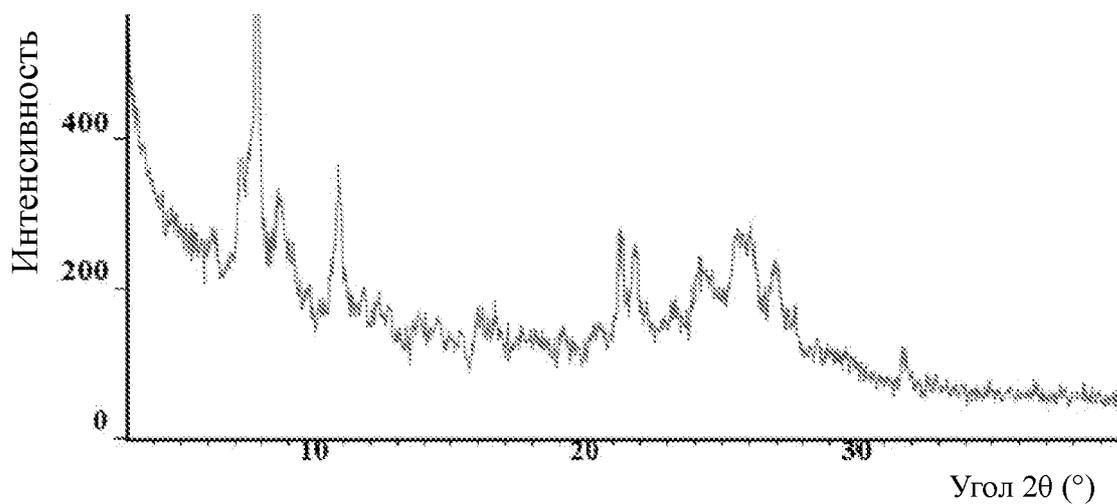
Фиг. 3



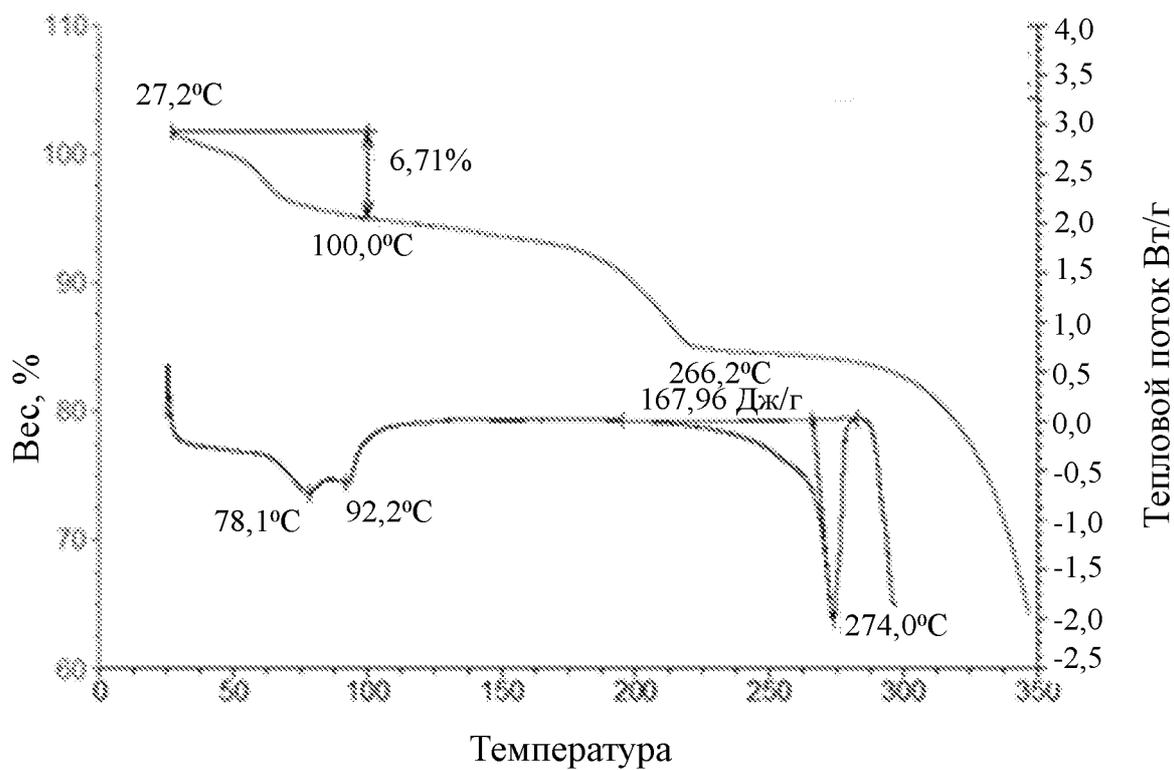
Фиг. 4



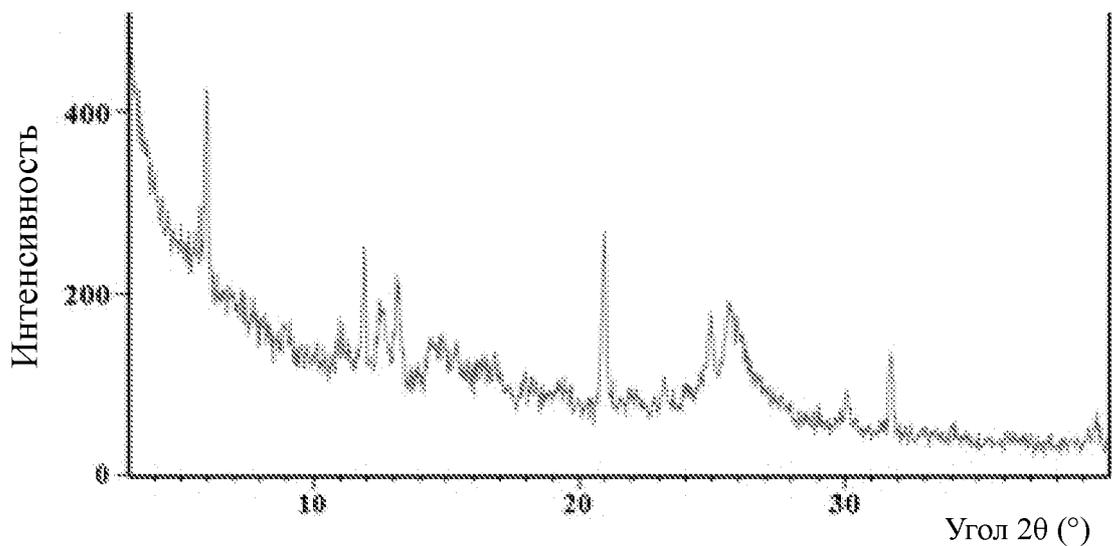
Фиг. 5



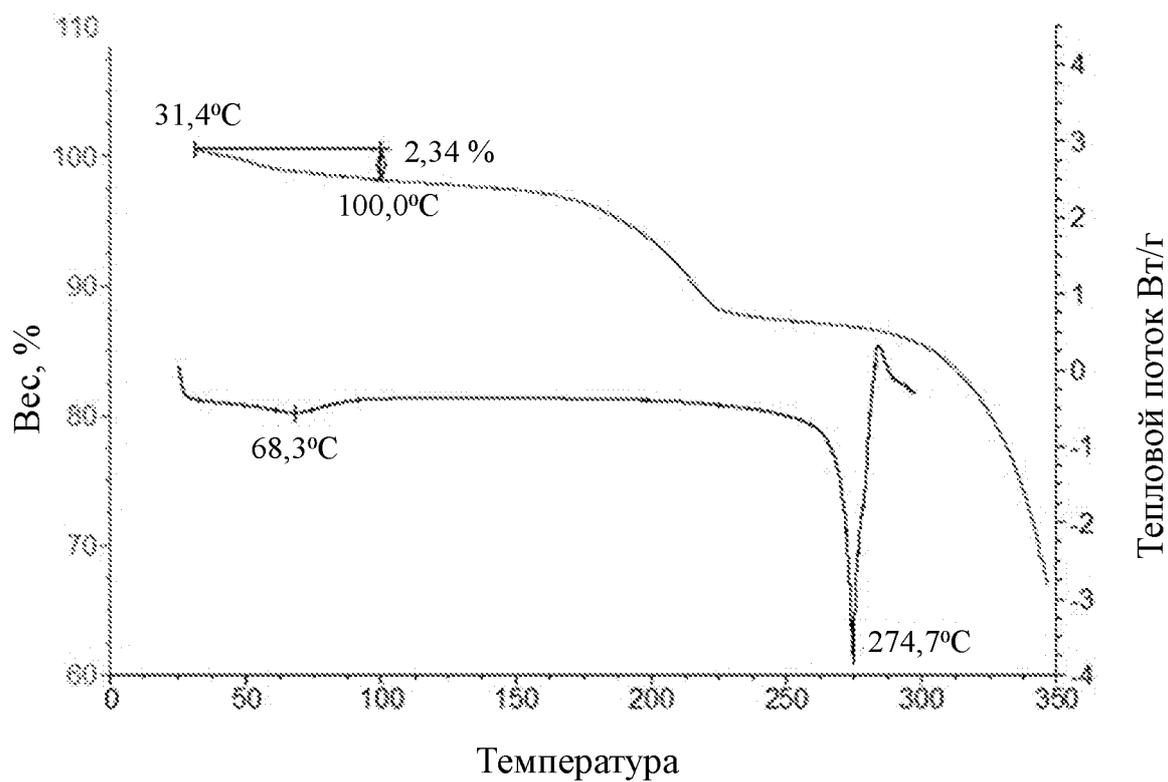
Фиг. 6



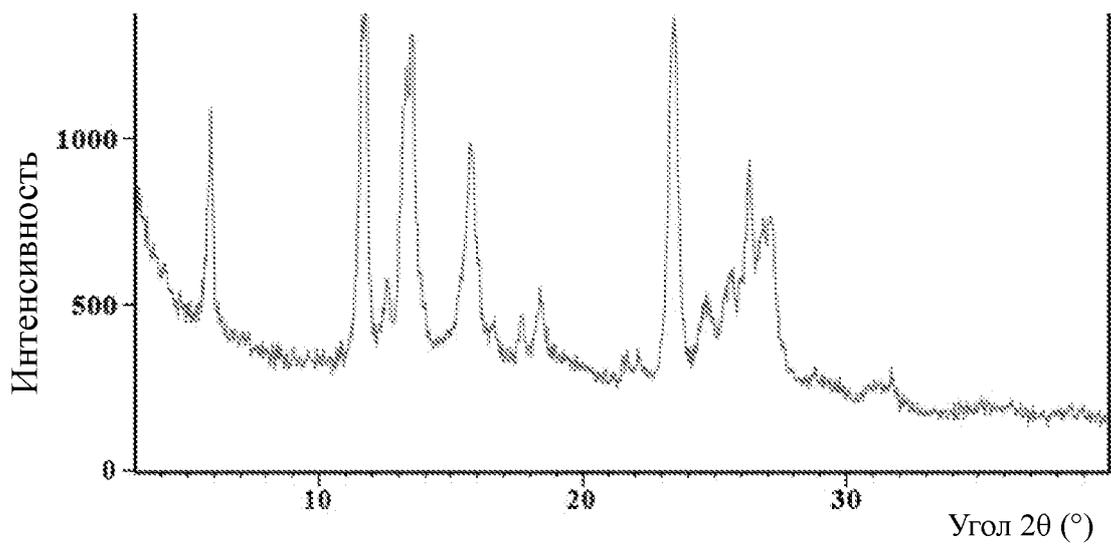
Фиг. 7



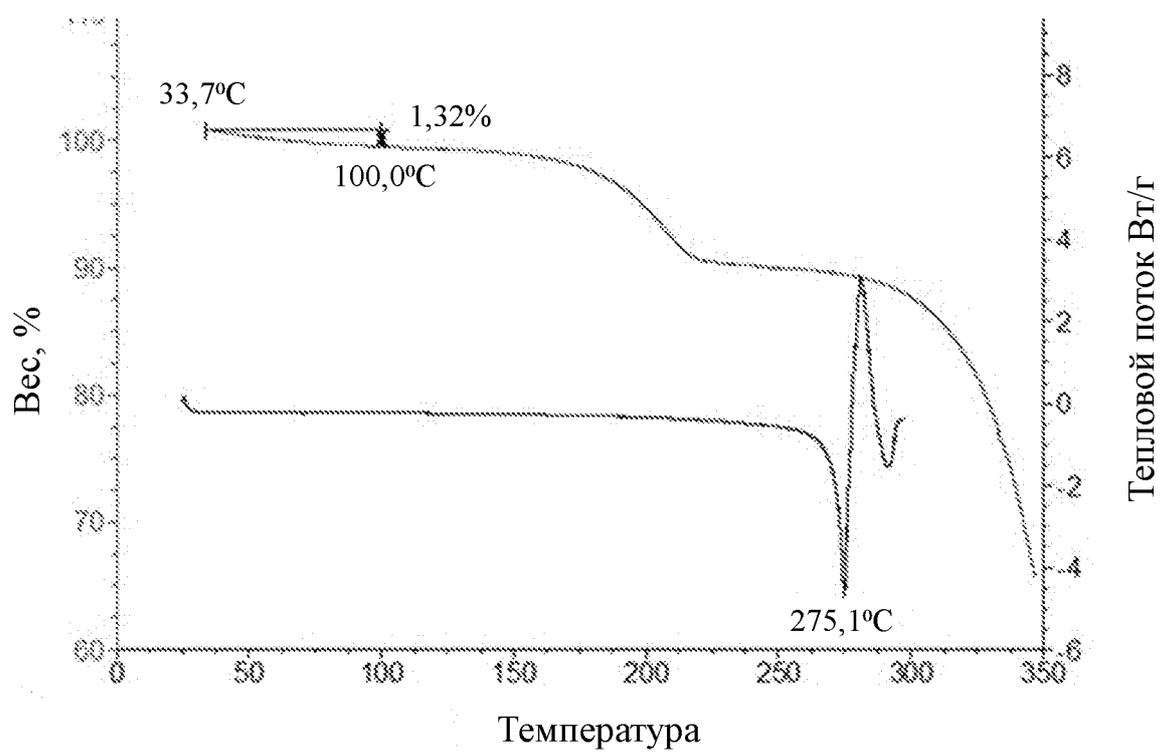
Фиг. 8



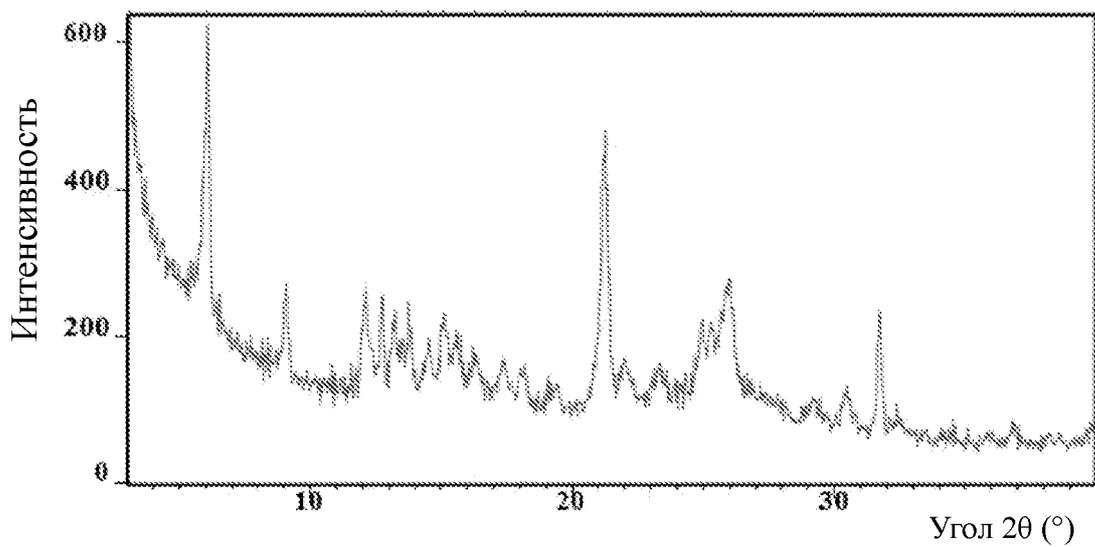
Фиг. 9



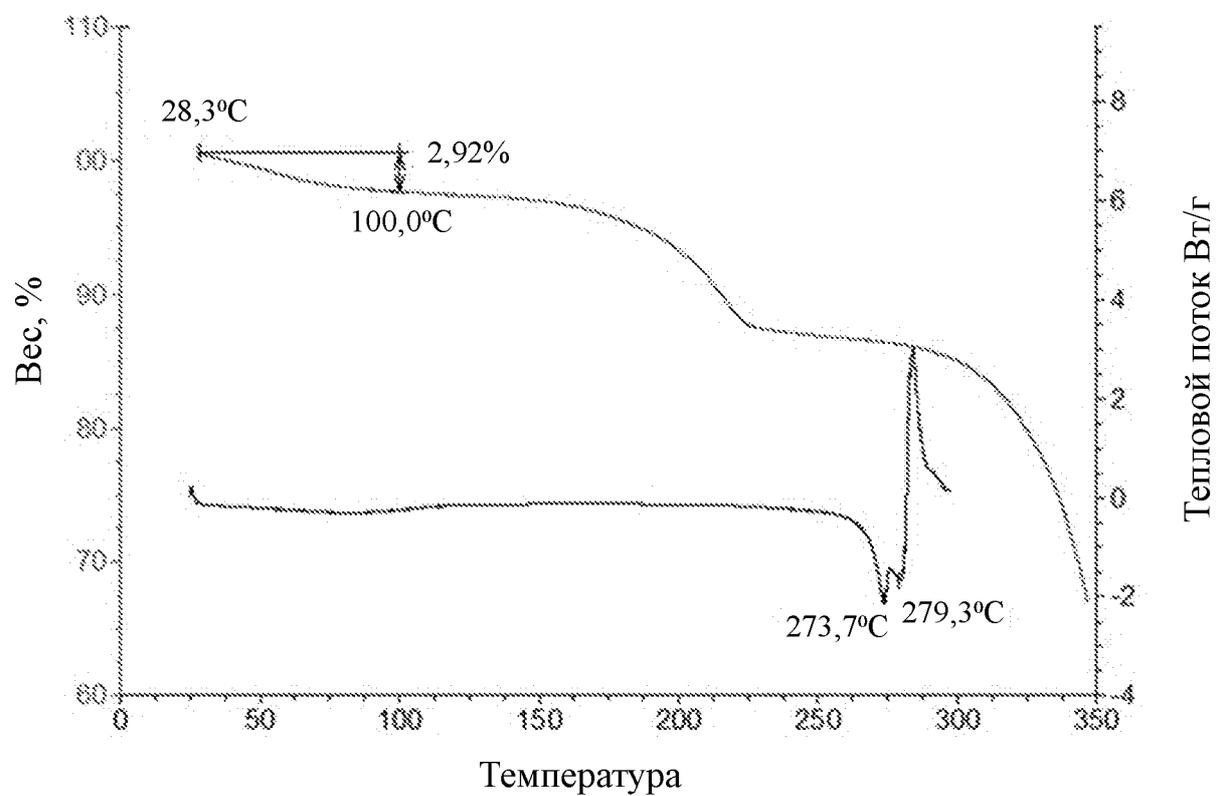
Фиг. 10



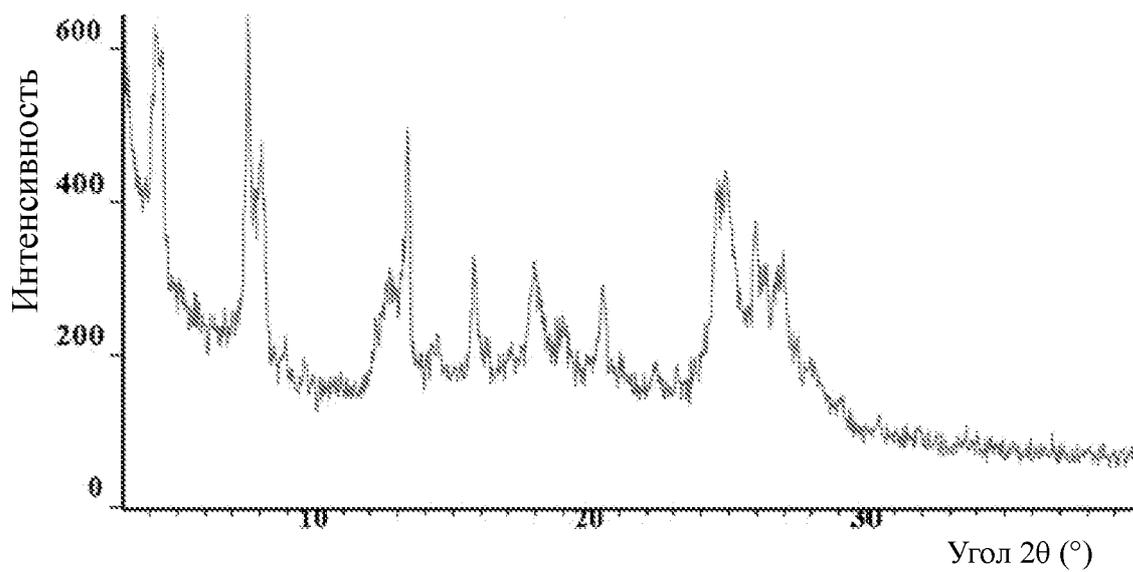
Фиг. 11



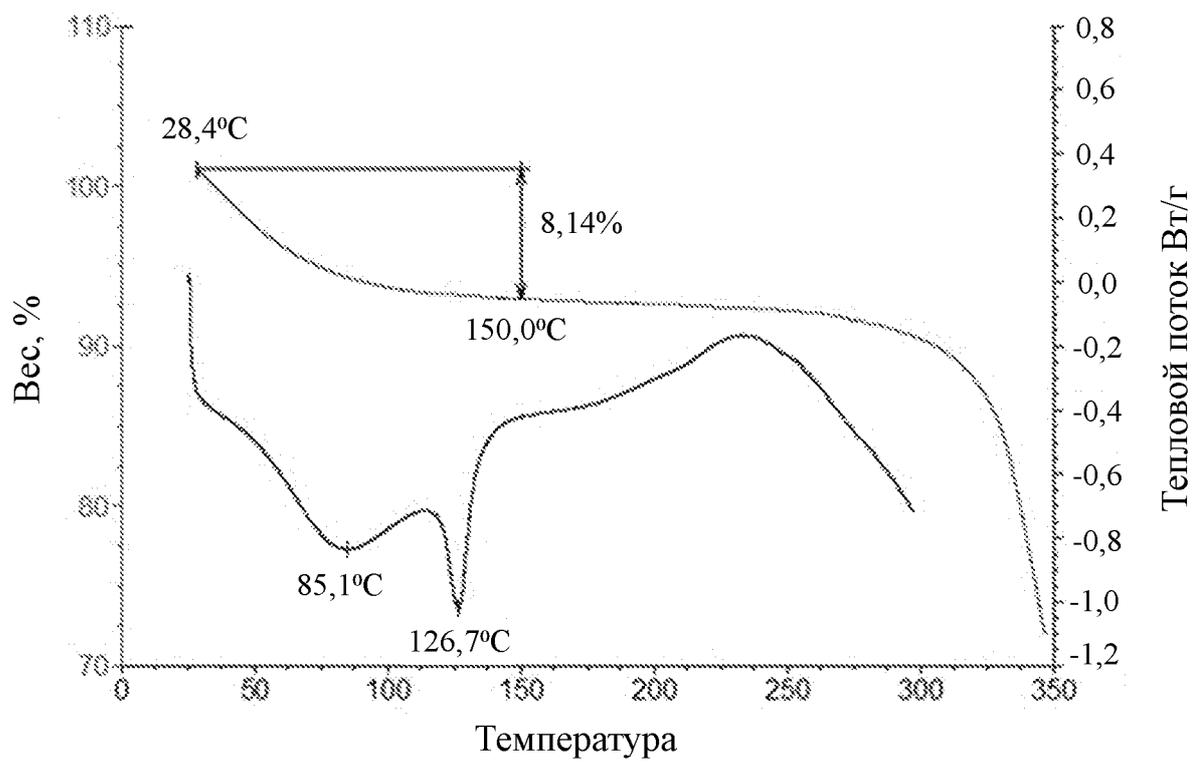
Фиг. 12



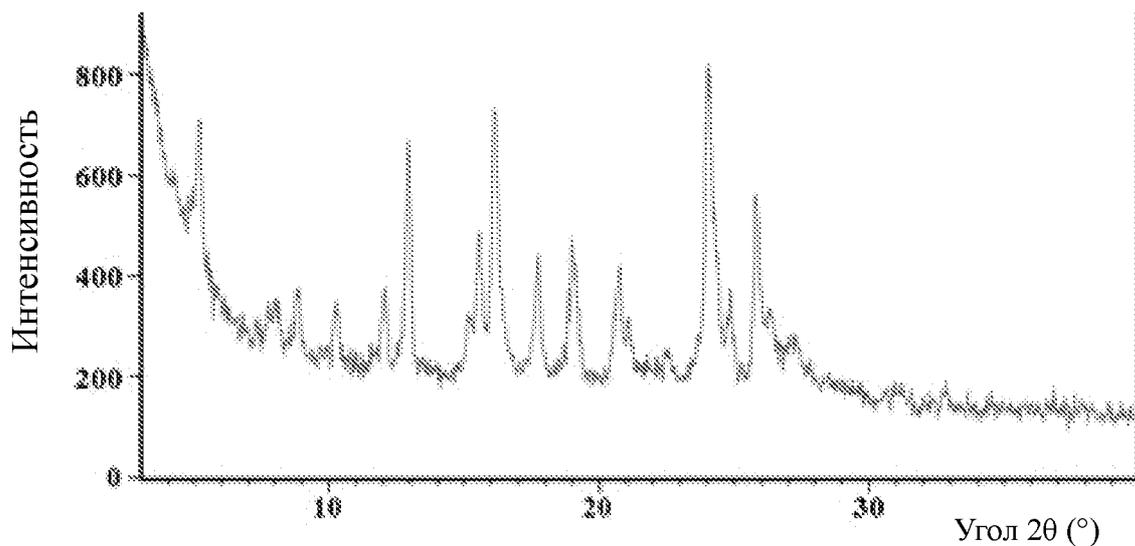
Фиг. 13



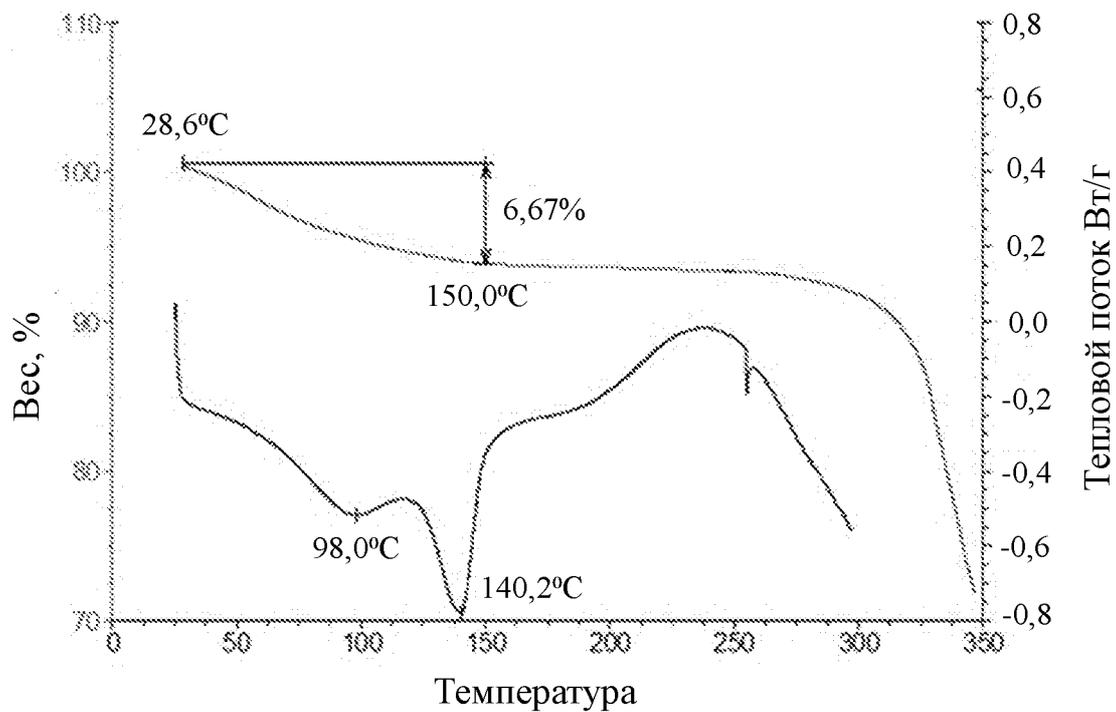
Фиг. 14



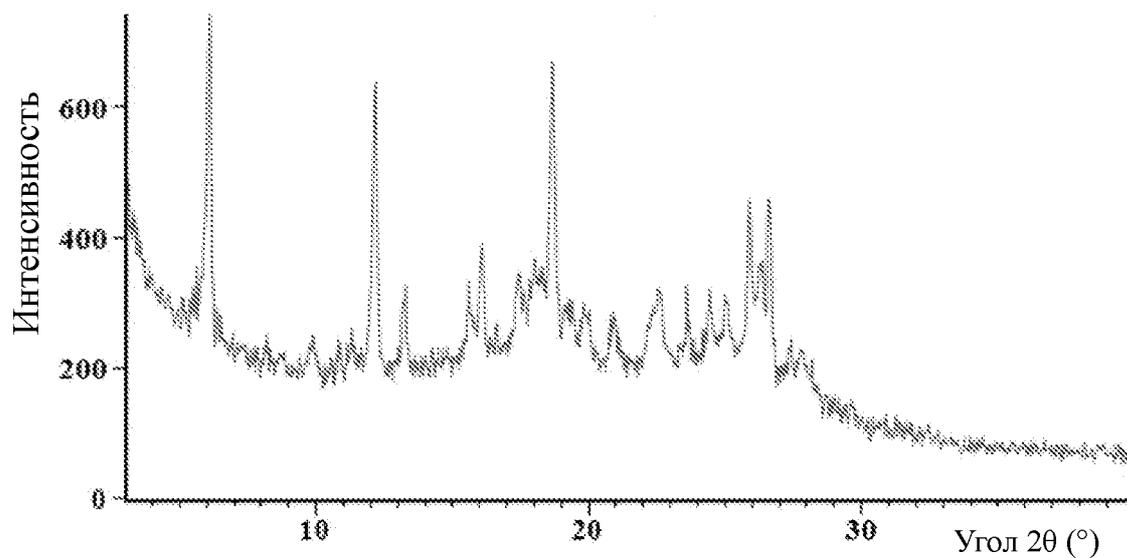
Фиг. 15



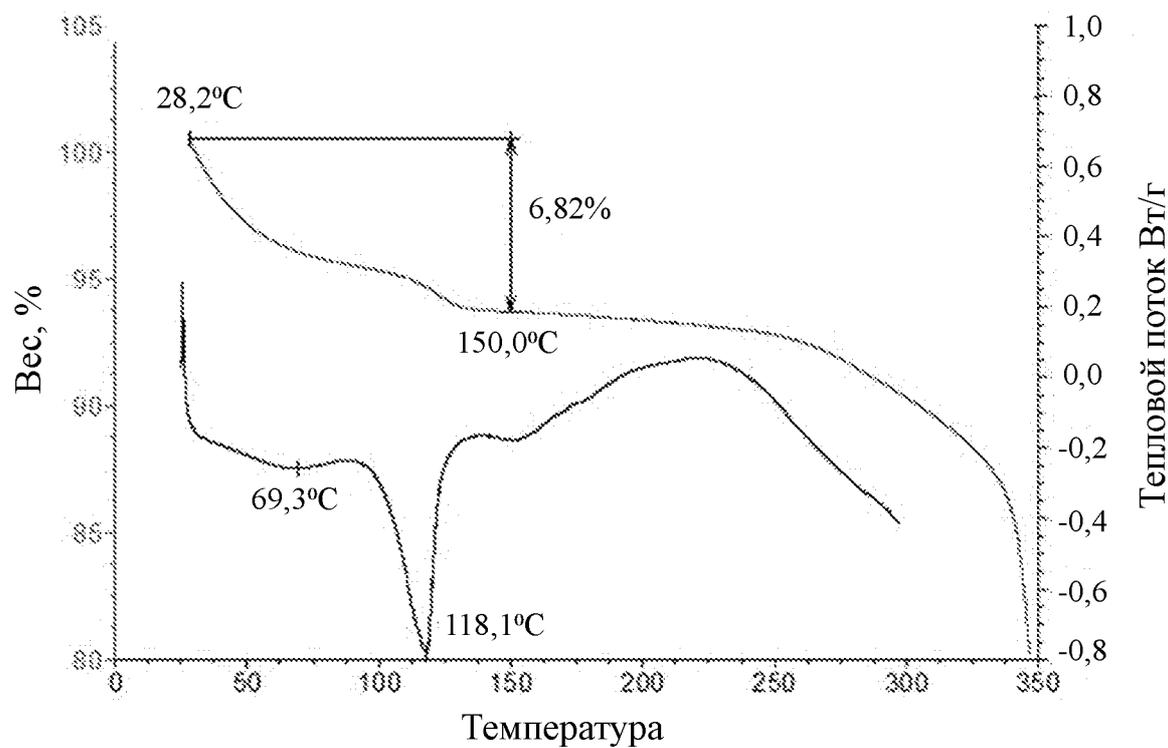
Фиг. 16



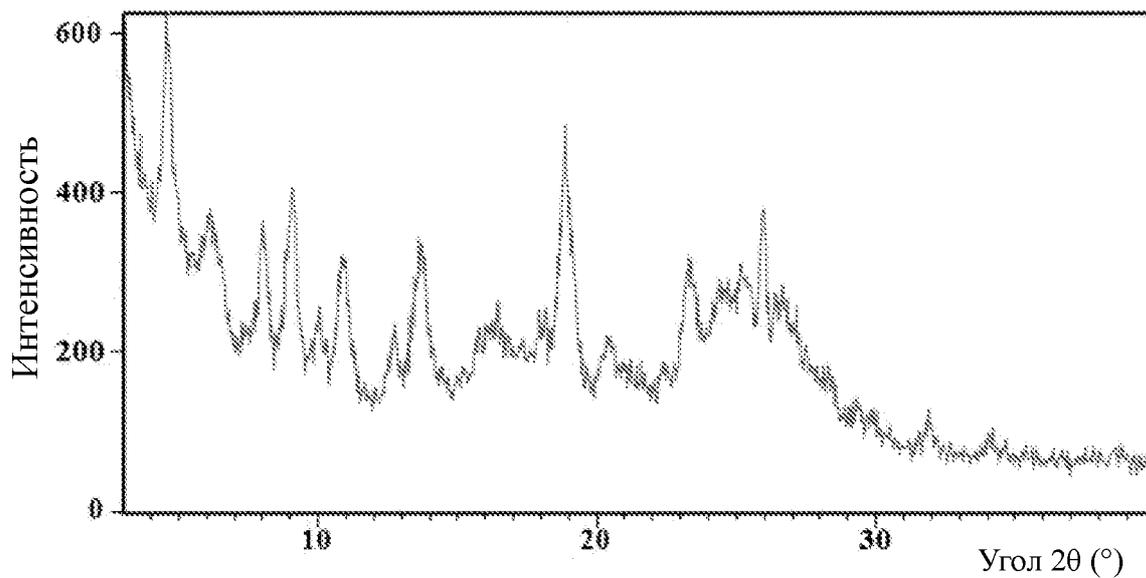
Фиг. 17



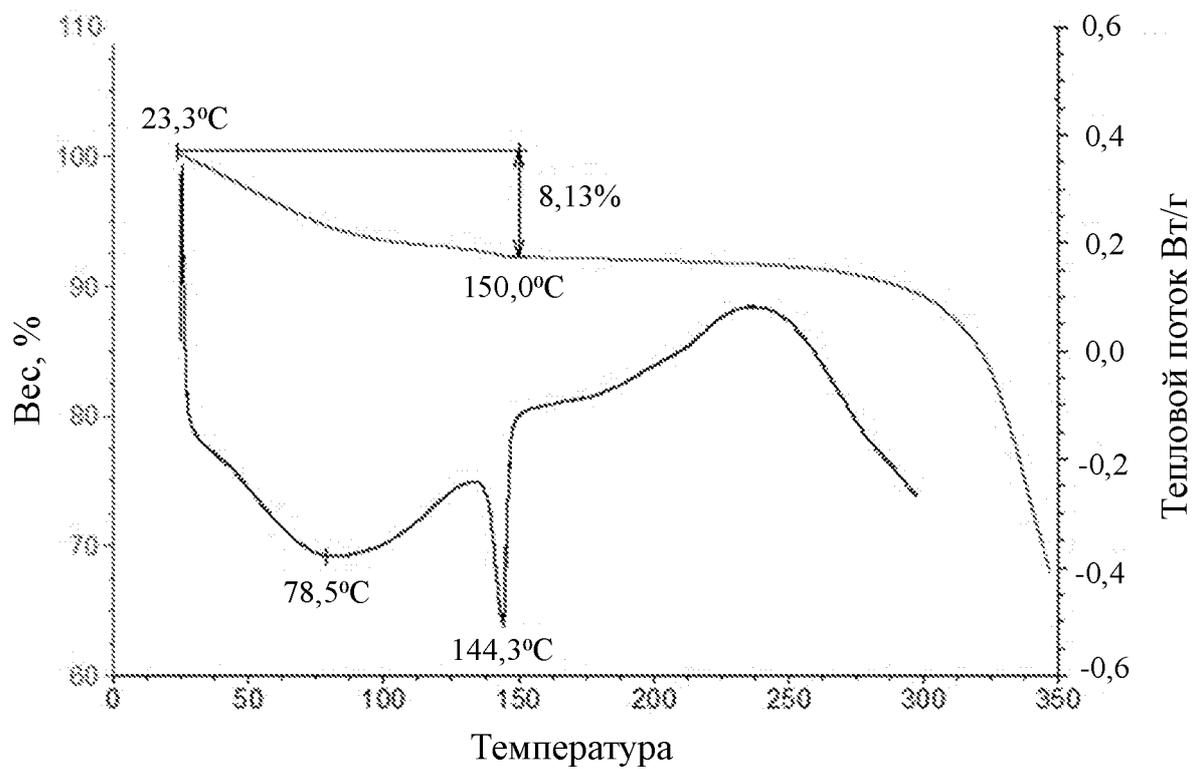
Фиг. 18



Фиг. 19



Фиг. 20



Фиг. 21