



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **131319** (13) **C2**
(51) МПК (2026.01)
C07D 471/14 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2020 07685</p> <p>(22) Дата подання заявки: 03.05.2019</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 22.10.2026</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 62/667,166, 62/815,539</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 04.05.2018, 08.03.2019</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 28.04.2021, Бюл.№ 17</p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 21.10.2026, Бюл.№ 42</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/US2019/030633, 03.05.2019</p>	<p>(72) Винахідник(и): Берн Тімоті С. (US), Лю Філіп С. (US), Фритце Уільям (US), Цзя Чжунцзян (US), Тао Мін (US), Ван Денцзін (US), Чжоу Цзячен (US), Лі Цюнь (US)</p> <p>(73) Володілець (володільці): ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН, 1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2014/007951 A2, 09.01.2014 MINO R CAIRA ED - MONTCHAMP JEAN-LUC, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY; [TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY], SPRINGER, BERLIN, DE, doi:10.1007/3-540-69178-2_5, 01.01.1998, vol. 198, P. 163-208 TIMO HEINRICH ET AL, "Fragment-Based Discovery of New Highly Substituted 1 H - Pyrrolo[2,3- b]- and 3 H -Imidazolo[4,5- b]- Pyridines as Focal Adhesion Kinase Inhibitors", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, doi:10.1021/jm3016014, 08.01.2013, vol. 56, no. 3, P. 1160 - 1170 WO 2007/134259 A2, 22.11.2007 BAZYL' I T ET AL, "The selective ortho-methoxylation of pentafluorobenzoic acid - a new way to tetrafluorosalicyclic acid and its derivatives", JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, ELSEVIER, NL, doi:10.1016/S0022-1139(98)00316-9, 11.02.1999, vol. 94, no. 1, P. 11-13</p>
--	--

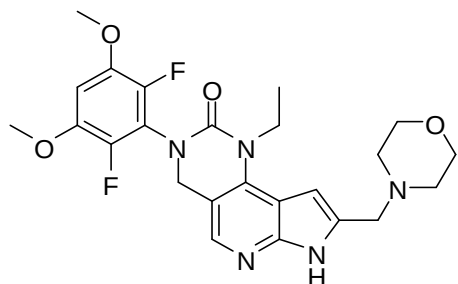
(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХОЛАНГІОКАРЦИНОМИ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу лікування холангіокарциноми у пацієнта, що потребує цього, що

UA 131319 C2

включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості Сполуки 1, що має формулу:



Сполука 1.

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Ця заявка стосується твердих форм інгібітора рецепторів фактора росту фібробластів (FGFR), включаючи способи його отримання, і проміжні сполуки при його отриманні, які застосовні при лікуванні опосередкованого FGFR захворювання, як-от рак.

5 ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Рецептори фактора росту фібробластів (FGFR) являють собою рецепторні тирозинкінази, які зв'язуються з лігандами фактора росту фібробластів (FGF). Існує чотири білки FGFR (FGFR1-4), які здатні зв'язувати ліганди і беруть участь в регуляції багатьох фізіологічних процесів, включаючи розвиток тканин, ангиогенез, загоєння ран і регуляцію метаболізму. При зв'язуванні ліганда рецептори піддаються димеризації і фосфорилуванню, що призводить до стимуляції активності протеїнкінази і залученню багатьох внутрішньоклітинних докінг-білків. Ці взаємодії сприяють активації низки внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, включаючи Ras-MAPK, AKT-PI3K і фосфоліпазу C, які важливі для клітинного росту, проліферації і виживання (огляд в Eswarakumar et al. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2005). Аберантна активація цього шляху або через надекспресію лігандів FGF або FGFR, або активуючих мутацій в FGFR може призвести до розвитку, прогресування пухлини і стійкості до традиційних методів лікування раку. При людському раку описані генетичні зміни, включаючи ампліфікацію генів, хромосомні транслокації та соматичні мутації, які призводять до активації рецептора, що не залежить від ліганда. Великомасштабне секвенування DNA тисяч зразків пухлин показало, що компоненти шляху FGFR є одними з найбільш часто мутуючих при людському раку. Багато з цих активуючих мутацій ідентичні мутаціям зародкової лінії, які призводять до синдромів скелетної дисплазії. Механізми, які призводять до аберантної ліганд-залежної передачі сигналів при захворюванні людини, включають надекспресію FGF і зміни в сплайсингу FGFR, які призводять до рецепторів з більш безладними здібностями зв'язування ліганда (огляд в Knights and Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Отже, розробка інгібіторів, націлених на FGFR, може бути корисною при клінічному лікуванні захворювань, які мають підвищену активність FGF або FGFR.

Типи раку, в які залучені FGF/FGFR, включають, але не обмежуються ними: карциноми (наприклад, сечового міхура, грудей, шийки матки, колоректальний, ендометрію, шлунка, голови і шиї, нирок, печінки, легень, яєчників, простати); кровотворні злоякісні новоутворення (наприклад, множинна мієлома, хронічна лімфоцитарна лімфома, Т-клітинний лейкоз дорослих, гострий мієлогенний лейкоз, неходжкінська лімфома, мієлопроліферативні новоутворення і макроглобулінемія Вальденстрема); та інші новоутворення (наприклад, гліобластома, меланома і рабдосаркома). Крім ролі в онкогенних новоутвореннях, активація FGFR також бере участь в захворюваннях скелета і хондроцитів, включаючи, крім іншого, синдроми ахондроплазії та краніосиностозу.

Вісь передачі сигналів FGFR4-FGF19, зокрема, залучена в патогенез низки видів раку, включаючи гепатоцелюлярну карциному (Heinzle et al., Cur. Pharm. Des. 2014, 20:2881). Було показано, що ектопічна експресія FGF19 у трансгенних мишей призводить до утворення пухлини в печінці, і було виявлено, що нейтралізуюче антитіло до FGF19 пригнічує ріст пухлини у мишей. Крім того, надекспресія FGFR4 спостерігалася при безлічі типів пухлин, включаючи гепатоцелюлярну карциному, колоректальний рак, рак грудей, підшлункової залози, простати, легень і щитовидної залози. Більше того, активуючі мутації в FGFR4 описані при рабдіоміосаркомі (Taylor et al. JCI 2009, 119:3395).

Інгібітори FGFR на даний час розробляються для лікування раку. Наприклад, молекула 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3,4,7-тетрагідро-2H-піроло[3',2':5,6]піридо[4,3-d]піримідин-2-ону й інші низькомолекулярні інгібітори FGFR описані, наприклад, в публікаціях США №№: 2012/0165305; 2014-0045814; 2013-0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449; і 2016-0244450. Відповідно, існує потреба в нових твердих формах молекул, що інгібують FGFR, для отримання фармацевтично корисних композицій і лікарських форм із відповідними властивостями, пов'язаними, наприклад, з полегшенням виробництва безпечних, ефективних і високоякісних лікарських продуктів

СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

У цьому документі передбачені тверді форми 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3,4,7-тетрагідро-2H-піроло[3',2':5,6]піридо[4,3-d] піримідин-2-ону («Сполука 1»).

У цьому документі також представлені фармацевтичні композиції, які включають тверді форми, описані в цьому документі, і один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв або наповнювачів.

У цьому описі також представлені способи інгібування ферментів FGFR з використанням

твердих форм, як описано в цьому документі.

У цьому описі також представлені терапевтичні методи використання твердих форм, як описано в цьому документі. Цей опис також забезпечує застосування твердих форм, описаних в цьому документі, при виробництві лікарського засобу для використання в терапії. У цьому описі

5 також представлені тверді форми, описані в цьому документі, для використання в терапії. У цьому документі також представлені процеси для приготування 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3,4,7-тетрагідро-2H-піроло[3',2':5,6]піrido[4,3-d]піримідин-2-ону і його твердих форм, як описано в цьому документі.

10 У цьому документі також представлені проміжні сполуки, корисні для отримання 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3,4,7-тетрагідро-2H-піроло[3',2':5,6]піrido[4,3-d]піримідин-2-ону і його твердих форм, як описано в цьому документі.

У цьому документі також пропонується спосіб лікування холангіокарциноми у пацієнта, що потребує цього лікування, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості Сполуки 1. Також пропонується спосіб лікування мієлоїдних/лімфоїдних новоутворень (наприклад, мієлопроліферативного синдрому 8p11) у пацієнта, що потребує цього лікування, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості Сполуки 1. Крім того, в цьому документі передбачено спосіб збільшення виживання або виживання без прогресування у пацієнта з холангіокарциномою, де холангіокарцинома характеризується злиттям FGFR2, що включає введення Сполуки 1 пацієнтові.

20 КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУР

Фіг. 1 показує діаграму порошкової рентгенівської дифракції (XRPD) Сполуки 1, Форми I.

Фіг. 2 показує термограму диференціальної сканувальної калориметрії (DSC) Форми I, Сполуки 1.

Фіг. 3 показує термограму термогравіметричного аналізу (TGA) Сполуки 1, Форми I.

25 Фіг. 4 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форма II.

Фіг. 5 показує термограму DSC Форми II Сполуки 1.

Фіг. 6 показує термограму TGA Форми II Сполуки 1.

Фіг. 7 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форма IIa.

Фіг. 8 показує термограму DSC Форми IIa Сполуки 1.

30 Фіг. 9 показує термограму TGA Форми IIa Сполуки 1.

Фіг. 10 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми III.

Фіг. 11 показує термограму DSC Форми III Сполуки 1.

Фіг. 12 показує термограму TGA Форми III Сполуки 1.

Фіг. 13 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми IV.

35 Фіг. 14 показує термограму DSC Форми IV Сполуки 1.

Фіг. 15 представлена термограма TGA Форми IV Сполуки 1.

Фіг. 16 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми V.

Фіг. 17 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми V.

Фіг. 18 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми VI.

40 Фіг. 19 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми VI.

Фіг. 20 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми VI.

Фіг. 21 показує діаграму Сполуки 1, Форми VII.

Фіг. 22 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми VII.

Фіг. 23 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми VII.

45 Фіг. 24 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми VIII.

Фіг. 25 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми VIII.

Фіг. 26 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми VIII.

Фіг. 27 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми VIIIa.

Фіг. 28 показує XRPD діаграму Сполуки 1, Форми IX.

50 Фіг. 29 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми IX.

Фіг. 30 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми IX.

Фіг. 31 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми X.

Фіг. 32 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми X.

Фіг. 33 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми X.

55 Фіг. 34 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XI.

Фіг. 35 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XI.

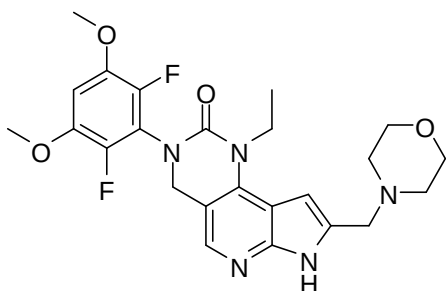
Фіг. 36 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XI.

Фіг. 37 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XII.

Фіг. 38 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XII.

60 Фіг. 39 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XII.

- Фіг. 40 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XIII.
 Фіг. 41 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XIII.
 Фіг. 42 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XIII.
 Фіг. 43 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XIIIa.
 5 Фіг. 44 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XIIIa.
 Фіг. 45 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XIV.
 Фіг. 46 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XIV.
 Фіг. 47 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XIV.
 Фіг. 48 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XV.
 10 Фіг. 49 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XV.
 Фіг. 50 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XV.
 Фіг. 51 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XVI.
 Фіг. 52 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XVI.
 Фіг. 53 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XVI.
 15 Фіг. 54 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, форми XVII.
 Фіг. 55 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XVII.
 Фіг. 56 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XVII.
 Фіг. 57 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XVIII.
 Фіг. 58 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XVIII.
 20 Фіг. 59 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XVIII.
 Фіг. 60 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XIX.
 Фіг. 61 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XIX.
 Фіг. 62 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XIX.
 Фіг. 63 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XX.
 25 Фіг. 64 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XX.
 Фіг. 65 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XX.
 Фіг. 66 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XXI.
 Фіг. 67 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XXI.
 Фіг. 68 показує дифрактограму XRD Форми XXII Сполуки 1.
 30 Фіг. 69 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XXII.
 Фіг. 70 показує діаграму Сполуки 1, Форми XXIII.
 Фіг. 71 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XXIII.
 Фіг. 72 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XXIII.
 Фіг. 73 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XXIV.
 35 Фіг. 74 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XXIV.
 Фіг. 75 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми XXIV.
 Фіг. 76 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XXV.
 Фіг. 77 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XXV.
 Фіг. 78 показує дифрактограму XRD Сполуки 1, Форми XXVI.
 40 Фіг. 79 показує найкращу відсоткову зміну розміру цільового ураження в порівнянні з вихідним рівнем у пацієнтів з транслокаціями CCA і FGFR2 (група А) за даними незалежного рецензента.
 Фіг. 80 показує тривалість лікування і підтверджену відповідь у пацієнтів з транслокаціями CCA і FGFR2 (група А) за даними незалежного оглядача.
 45 Фіг. 81 показує оцінки Каплана-Мейєра виживаності без прогресування (ВБП; оцінка незалежного оглядача) в групі А, В і С.
 Фіг. 82 показує зведення клінічних та цитогенетичних відповідей у пацієнтів з мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями з перебудовами FGFR1.
 Фіг. 83 показує вихідне ПЕТ-сканування пацієнта з мієлопроліферацією і Т-лімфобластною
 50 лімфомою (TLL) перед лікуванням Сполукою 1.
 Фіг. 84 показує вихідне ПЕТ-сканування пацієнта з мієлопроліферацією і Т-лімфобластною лімфомою (TLL) після лікування Сполукою 1.
 ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС
 Цей опис направлено, поміж іншого, на тверді форми, включаючи кристалічні форми і
 55 аморфні форми 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3,4,7-тетрагідро-2Н-піроло [3',2':5,6]піридо[4,3-d]пиримідин-2-ону (Сполука 1), а також процеси і проміжні продукти для приготування сполуки. Структура Сполуки 1 показана нижче.



Сполука 1

Сполуку 1 описано в Патенті США No. 9,611,267, який повністю включено в цей документ шляхом посилання.

Сполука 1 може бути виділена у вигляді однієї або декількох твердих форм. Тверді форми (наприклад, кристалічні форми), описані в цьому документі, можуть мати певні переваги, наприклад, вони можуть мати бажані властивості, як-от простота поводження, легкість обробки, стабільність при зберіганні та легкість очищення. Більше того, кристалічні форми можуть бути корисні для покращення робочих характеристик лікарського препарату, як-от профіль розчинення, термін зберігання та біодоступність.

Використовуваний тут, якщо не вказано інше, термін «близько», коли використовується по відношенню до числового значення або діапазону значень, які призначені для опису конкретної твердої форми (наприклад, конкретної температури або діапазону температур, наприклад, для опису плавлення, дегідратації або склування; зміни маси, як-от зміна маси залежно від температури або вологості; вмісту розчинника або води, вираженого, наприклад, в масі або відсотках; або положення піку, як-от в аналізі, наприклад, за допомогою ¹³C NMR, DSC, TGA і XRPD), вказує, що значення або діапазон значень можуть відхилятися до ступеня, який вважається розумним для кваліфікованого фахівця в цій області техніки, при цьому описуючи конкретну тверду форму. Зокрема, термін «близько», коли він використовується в цьому контексті, вказує, що числове значення або діапазон значень може змінюватися на 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% або 0,1% від наведеного значення або діапазону значень, все ще описуючи конкретну тверду форму. Термін «близько», коли він використовується стосовно значення кута 2-тета означає +/- 0,2 градуси 2-тета.

Використовуваний тут термін «тверда форма» стосується сполуки, представлений в цьому документі, в аморфному стані або кристалічному стані («кристалічна форма», або «кристалічна тверда речовина», або «кристалічна тверда форма»), за рахунок чого сполука, представлена в цьому документі в кристалічному стані може необов'язково включати розчинник або воду всередині кристалічної решітки, наприклад, з утворенням сольватованої або гідратованої кристалічної форми. У деяких варіантах реалізації винаходу сполука, представлена в цьому документі, знаходиться в кристалічному стані, як описано в цьому документі.

Термін «пик» або «характеристичний пик», який використовується в цьому документі, стосується відображення XRPD, що має відносну висоту/інтенсивність щонайменше близько 3% від максимального піка висоти/інтенсивності.

Використовуваний тут термін «кристалічна» або «кристалічна форма» стосується твердої кристалічної форми хімічної сполуки, включаючи, але не обмежуючись цим, однокомпонентну або багатокомпонентну кристалічну форму, наприклад, включаючи сольвати, гідрати, клатрати і співкристал. Наприклад, кристалічна означає наявність розташування, що регулярно повторюється, і/або впорядкованого розташування молекул і наявність помітної кристалічної решітки. Термін «кристалічна форма» призначений для позначення конкретної конфігурації решітки кристалічної речовини. Різні кристалічні форми однієї й тієї самої речовини як правило мають різні кристалічні решітки (наприклад, елементарні осередки), як правило мають різні фізичні властивості, пов'язані з їхніми різними кристалічними решітками, і в деяких випадках мають різний вміст води або розчинника. Різні кристалічні решітки можуть бути ідентифіковані методами визначення характеристик твердого стану, як-от метод порошкової рентгенівської дифракції (XRPD). Інші методи визначення характеристик, як-от диференційна сканувальна калориметрія (DSC), термогравіметричний аналіз (TGA), динамічна сорбція парів (DVS) тощо, додатково допомагають ідентифікувати кристалічну форму, а також допомагають визначити стабільність і вміст розчинника/води.

Різні кристалічні форми конкретної речовини, як-от сполуки 1, як описано в цьому документі, можуть включати як безводні форми цієї речовини, так і сольватовані/гідратовані форми цієї речовини, де кожна з безводних форм і сольватованих/гідратованих форм відрізняється одна

від одної різними діаграмами XRPD або іншими методами визначення характеристик твердого стану, що означає різну кристалічну решітку. У деяких випадках одинична кристалічна форма (наприклад, ідентифікована унікальною діаграмою XRPD) може мати змінний вміст води або розчинника, при цьому решітка залишається практично незмінною (як і діаграма XRPD), незважаючи на зміну складу щодо води та/або розчинника.

Діаграма відображень XRPD (піки) як правило розглядається як характерна ознака певної кристалічної форми. Добре відомо, що відносні інтенсивності піків XRPD можуть широко варіюватися залежно від, серед іншого, методики приготування зразка, розподілу кристалів за розміром, використовуваних фільтрів, процедури встановлення у середовище зразка та конкретного використовуваного інструменту. У деяких випадках можуть спостерігатися нові піки або існуючі піки можуть зникнути, залежно від типу обладнання або налаштувань (наприклад, від того, чи використовується Ni-фільтр чи ні). Термін «пік», який використовується в цьому документі, стосується відображення, що має відносну висоту/інтенсивність щонайменше близько 3% або щонайменше близько 4% від максимальної висоти/інтенсивності піка. Більше того, варіації інструменту й інші фактори можуть вплинути на значення 2-тета. Таким чином, розподіли піків, як-от зазначені тут, можуть варіюватися на плюс або мінус близько 0,2 ° (2-тета), і термін «в значній мірі», який використовується в контексті XRPD в цьому документі, призначений для охоплення вищезазначених варіантів.

Таким же чином, показники температури стосовно DSC, TGA або інших теплових експериментів можуть варіюватися близько на $\pm 3^{\circ}\text{C}$ залежно від приладу, конкретних налаштувань, приготування зразка тощо. Відповідно, кристалічна форма, представлена в цьому документі, що має термограму DSC «в значній мірі» як показано на будь-якій із фігур, враховує таку зміну.

Кристалічні форми речовини можуть бути отримані низкою способів, відомих в цій області техніки. Такі методи включають, але не обмежуються цим, перекристалізацію з розплаву, охолодження розплаву, перекристалізацію з розчинника, перекристалізацію в обмеженому просторі, наприклад, в нанопорах або капілярах, перекристалізацію на поверхнях або основах для створення, як-от, наприклад, на полімерах, перекристалізацію в присутності добавок, як-от, наприклад, співкристалічні контрмолекули, десольватація, дегідратація, швидке випаровування, швидке охолодження, повільне охолодження, дифузія пари, сублімація, вплив вологості, подрібнення і подрібнення по краплях розчинника.

Використовуваний тут термін «аморфний» або «аморфна форма» призначений для позначення того, що речовина, компонент або продукт, що розглядається, не є кристалічним, як визначено, наприклад, за допомогою XRPD або коли речовина, компонент або продукт, що розглядається, наприклад, не має подвійного променезаломлення при спостереженні під мікроскопом. Наприклад, аморфний означає, в значній мірі, без регулярно повторюваного розташування молекул або відсутність дальнього порядку кристала, тобто аморфна форма не є кристалічною. Аморфна форма не має чіткої діаграми дифракції рентгенівських променів з різкими максимумами. У деяких варіантах реалізації винаходу зразок, що містить аморфну форму речовини, може практично не містити інших аморфних форм і/або кристалічних форм. Наприклад, аморфна речовина може бути ідентифікована за спектром XRPD без відображень.

Використовуваний тут термін «в значній мірі аморфний» означає, що велика частина маси зразка або препарату Сполуки 1 є аморфною, а інша частина зразка являє собою кристалічну форму тієї ж сполуки. У деяких варіантах реалізації винаходу в значній мірі аморфний зразок має кристалічність менш ніж близько 5% (наприклад, близько 95% некристалічної форми тієї ж сполуки), кристалічність менш ніж близько 4% (наприклад, близько 96% некристалічної форми тієї ж сполуки), кристалічність менш ніж близько 3% (наприклад, близько 97% некристалічної форми тієї ж сполуки), кристалічність менш ніж близько 2% (наприклад, близько 98% некристалічної форми тієї ж сполуки), менш ніж близько 1% кристалічності (наприклад, близько 99% некристалічної форми тієї ж сполуки) або близько 0% кристалічності (наприклад, близько 100% некристалічної форми тієї ж сполуки). У деяких варіантах здійснення термін «повністю аморфний» означає кристалічність менш ніж приблизно 99% або близько 0%.

Сполука 1 може бути приготовлена окремими порціями, що називаються пробами, зразками або препаратами. Проби, зразки або препарати можуть включати Сполуку 1 в будь-якій з кристалічних або некристалічних форм, описаних в цьому документі, включаючи гідратовані і негідратовані форми й їхні суміші.

Запропоновані тут сполуки (наприклад, Сполука 1) також можуть включати всі ізотопи атомів, що зустрічаються в проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають атоми, які мають однаковий атомний номер, але різні масові числа. Наприклад, ізотопи водню включають тритій і дейтерій. Один або кілька складових атомів сполук, представлених в цьому документі,

можуть бути замінені або заміщені ізотопами атомів в природній або неприродній кількості. У деяких варіантах реалізації винаходу сполука включає щонайменше один атом дейтерію. Наприклад, один або кілька атомів гідрогену в сполуці за цим описом можуть бути замінені дейтерієм. У деяких варіантах реалізації винаходу сполука включає два або більше атомів дейтерію. У деяких варіантах реалізації винаходу сполука включає 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 або 8 атомів дейтерію. Методи синтезу включення ізотопів в органічні сполуки відомі в цій області.

У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 в значній мірі виділено. Термін «в значній мірі виділено» означає, що сполука щонайменше частково або в значній мірі виділена від навколишнього середовища, в якому вона була утворена чи виявлена. Часткове розділення може включати, наприклад, композицію, збагачену сполукою, солями, гідратами, сольватами або твердими формами, представленими тут. Суттєве розділення може включати композиції, що містять щонайменше близько 50%, щонайменше близько 60%, щонайменше близько 70%, щонайменше близько 80%, щонайменше близько 90%, щонайменше близько 95%, щонайменше близько 97% або щонайменше близько 99% за масою сполуки, солей, гідратів, сольватів або твердих форм, представлених у цьому документі.

Використовуваний тут термін «гідрат» призначений для позначення твердої форми Сполуки 1, яка включає воду. Вода в гідраті може бути присутньою в стехіометричній кількості по відношенню до кількості солі в твердій речовині або може бути присутньою в різних кількостях, таких, які можуть бути виявлені в зв'язку з каналами гідратів.

Використовуваний тут термін «в значній мірі», що стосується характеристичної фігури кристалічної форми, як-от діаграма XRPD, термограма DSC, термограма TGA тощо, означає, що фігура об'єкта може бути не ідентична згадуваній фігурі, зображеній тут, але вона потрапляє в межі експериментальної помилки і, таким чином, може вважатися похідною тієї ж кристалічної форми, яка розкрита в цьому документі, за оцінкою кваліфікованого фахівця в цій області техніки.

Використовуваний тут термін «в значній мірі кристалічний» означає, що велика частина маси зразка або препарату Сполуки 1 є кристалічною, а інша частина зразка являє собою некристалічну форму (наприклад, аморфну форму) тієї ж сполуки. У деяких варіантах реалізації винаходу в значній мірі кристалічний зразок має кристалічність щонайменше близько 95% (наприклад, близько 5% некристалічної форми тієї ж сполуки), щонайменше близько 96% кристалічності (наприклад, близько 4% некристалічної форми тієї ж сполуки), щонайменше, близько 97% кристалічності (наприклад, близько 3% некристалічної форми тієї ж сполуки), щонайменше, близько 98% кристалічності (наприклад, близько 2% некристалічної форми тієї ж сполуки), щонайменше, близько 99% кристалічності (наприклад, близько 1% некристалічної форми тієї ж сполуки) або близько 100% кристалічності (наприклад, близько 0% некристалічної форми тієї ж сполуки). У деяких варіантах реалізації термін «повністю кристалічний» означає кристалічність щонайменше близько 99% або близько 100%.

Використовуваний тут термін «% кристалічності» або «кристалічна чистота» означає відсотковий вміст кристалічної форми в препараті або зразку, які можуть містити інші форми, як-от аморфна форма тієї ж сполуки або, принаймні, одну іншу кристалічну форму сполуки або їхні суміші. У деяких варіантах реалізації винаходу кристалічні форми можуть бути виділені з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації винаходу кристалічні форми можуть бути виділені з чистотою більш ніж близько 99%.

При використанні в цьому документі термін «взаємодія» використовується як відомо в цій області техніки і головним чином стосується об'єднання хімічних реагентів таким чином, щоб забезпечити їх взаємодію на молекулярному рівні для досягнення хімічного або фізичного перетворення. У деяких варіантах реалізації винаходу взаємодія включає, щонайменше, два реагенти, при цьому один або кілька молярних еквівалентів другого реагенту використовуються по відношенню до першого реагенту. У деяких варіантах реалізації винаходу стадія взаємодії процесу синтезу може включати одну або кілька речовин на додаток до реагентів, як-от розчинник і/або каталізатор. Стадії взаємодії описаних в цьому документі процесів можна проводити протягом часу і в умовах, які підходять для отримання ідентифікованого продукту.

Використовуваний тут термін «перетворення» по відношенню до зміни проміжного продукту або вихідного реагенту або матеріалу в хімічній реакції стосується впливу проміжного або вихідного реагенту або матеріалу на відповідні реагенти та умови (наприклад, температура, час, розчинник тощо) для здійснення певних змін (наприклад, розриву або утворення хімічного зв'язку) для отримання бажаного продукту.

Сполуку 1 може бути отримано в різних кристалічних формах, включаючи, наприклад, Форму I, Форму II, Форму II-а, Форму III, Форму IV, Форму V, Форму VI, Форму VII, Форму VIII,

Форму VIIIa, Форму IX, Форму X, Форму XI, Форму XII, Форму XIII, Форму XIII-a, Форму XIV, Форму XV, Форму XVI, Форму XVII, Форму XVIII, Форму XIX, Форму XX, Форму XXI, Форму XXII, Форму XXIII, Форму XXIV, Форму XXV або Форму XXVI. У деяких варіантах реалізації винаходу тверда форма Сполуки 1 є аморфною.

5 Сполука 1 Форма I

В цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, яка є кристалічною, що називається Формою I, яка описана нижче в Прикладах.

10 У деяких варіантах реалізації Форма I має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 12,9, близько 25,4, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах втілення винаходу Форма I має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 12,9, близько 25,4, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,5 градусів 2-тета.

15 У деяких варіантах реалізації винаходу Форма I має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 12,9, близько 25,4, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації винаходу Форма I має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,6, близько 12,9, близько 18,6, близько 19,4, близько 22,6, близько 25,4, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,5 градусів 2-тета.

20 У деяких варіантах реалізації винаходу Форма I має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,6, близько 12,9, близько 18,6, близько 19,4, близько 22,6, близько 25,4, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації винаходу Форма I має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,6, близько 12,9, близько 18,6, близько 19,4, близько 22,6, близько 25,4, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,5 градусів 2-тета.

25 У деяких варіантах реалізації винаходу Форма I має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 1.

У деяких варіантах реалізації винаходу Форма I демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації винаходу Форма I демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 201 °C. У деяких варіантах реалізації Форма I демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма I має термограму DSC, по суті, таку, як зображено на Фігурі 2. У деяких варіантах реалізації Форма I має термограму TGA, по суті, як зображено на Фігурі 3.

35 У деяких варіантах реалізації Форма I має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 12,9, близько 25,4, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,5 градусів 2-тета; і Форма I демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і 276 °C.

40 У цьому документі також представлені способи отримання Форми I Сполуки 1, що включають перекристалізацію Сполуки 1 в розчиннику. У деяких варіантах реалізації розчинник являє собою суміш дихлорметану і метил-трет-бутилового етеру. У деяких варіантах реалізації спосіб отримання Форми I Сполуки 1 включає перекристалізацію Сполуки 1 з суміші дихлорметану і метил-трет-бутилового етеру. У деяких варіантах здійснення перекристалізація включає а) нагрівання розчину Сполуки 1 в суміші дихлорметану і метил-трет-бутилового етеру до підвищеної температури протягом першого періоду часу і b) охолодження до зниженої температури протягом другого періоду часу. У деяких варіантах реалізації підвищена температура становить ≥ 30 °C, ≥ 35 °C, ≥ 36 °C, ≥ 39 °C або ≥ 40 °C. У деяких варіантах реалізації перший період становить від 5 до 6 годин. У деяких варіантах здійснення перший період часу перевищує 5 годин. У деяких варіантах реалізації знижена температура являє собою температуру навколишнього середовища. У деяких варіантах реалізації знижена температура становить близько 23 °C. У деяких варіантах здійснення другий період часу становить від 10 до 11 годин. У деяких варіантах реалізації другий період часу перевищує 5, 8 або 10 годин. У деяких варіантах реалізації другий період часу становить 10,5 год.

50 У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма II

60 У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму II, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма II має щонайменше один характерний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,5, близько 12,8, близько 13,3 і близько 25,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма II має щонайменше два характерних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,5, близько 12,8, близько 13,3 і близько 25,8 градусів 2-тета.

5 У деяких варіантах реалізації Форма II має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,5, близько 12,8, близько 13,3 і близько 25,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма II має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,5, близько 12,8, близько 13,3, близько 19,0, близько 20,5, близько 22,6, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,4 градусів 2-тета.

10 У деяких варіантах реалізації Форма II має щонайменше два характерних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,5, близько 12,8, близько 13,3, близько 19,0, близько 20,5, близько 22,6, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма II має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,5, близько 12,8, близько 13,3, близько 19,0, близько 20,5, близько 22,6, близько 25,8, близько 26,2 і близько 27,4 градусів 2-тета.

15 У деяких варіантах реалізації Форма II має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 4.

У деяких варіантах реалізації Форма II демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма II має термограму DSC, по суті, як зображено на Фігурі 5. У деяких варіантах реалізації Форма II має термограму TGA, по суті, як зображено на Фігурі 6.

20 У деяких варіантах реалізації Форма II має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,5, близько 12,8, близько 13,3 і близько 25,8 градусів 2-тета; і Форма II показує термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C.

25 У цьому документі також представлені способи отримання Форми II Сполуки 1, що включають випарювання насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в дихлорметані при 50 ± 1 °C.

У деяких варіантах реалізації Форма II може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж

30 близько 99%.
Форма II-а Сполуки 1

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму II-а, яка описана нижче в Прикладах.

35 У деяких варіантах реалізації Форма II-а має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,9, близько 9,4, близько 13,3, близько 16,3 і близько 19,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма II-а має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,9, близько 9,4, близько 13,3, близько 16,3 і близько 19,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма II-а має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,9, близько 9,4, близько 13,3, близько 16,3 і близько 19,9 градусів 2-тета.

40 У деяких варіантах реалізації Форма II-а має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,9, близько 9,4, близько 12,9, близько 13,3, близько 16,3, близько 17,5, близько 19,0, близько 19,9, близько 22,5 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма II-а має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,9, близько 9,4, близько 12,9, близько 13,3, близько 16,3, близько 17,5, близько 19,0, близько 19,9, близько 22,5 і близько 26,1 градусів 2-тета.

45 У деяких варіантах реалізації Форма II-а має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,9, близько 9,4, близько 12,9, близько 13,3, близько 16,3, близько 17,5, близько 19,0, близько 19,9, близько 22,5 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма II-а має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 7.

50 У деяких варіантах реалізації Форма II-а демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 275 °C. У деяких варіантах реалізації Форма II-а має термограму DSC, по суті, таку, як зображено на Фігурі 8. У деяких варіантах реалізації Форма II-а має термограму TGA, по суті, як зображено на Фігурі 9.

55 У деяких варіантах реалізації Форма II-а має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,9, близько 9,4, близько 13,3, близько 16,3 і близько 19,9 градусів 2-тета; і Форма II-а показує термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 275 °C.

У цьому документі також пропонуються способи отримання Форми II-а Сполуки 1, що включають випарювання розчину Форми I Сполуки 1 в дихлорметані при 25 ± 1 °C.

60 У деяких варіантах реалізації Форма II-а може бути виділена з чистотою щонайменше

близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма III

5 У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму III, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма III має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,5, близько 13,9, близько 15,0, близько 15,3, близько 16,8 і близько 18,6.

10 У деяких варіантах реалізації Форма III має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,5, близько 13,9, близько 15,0, близько 15,3, близько 16,8 і близько 18,6.

У деяких варіантах реалізації Форма III має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,5, близько 13,9, близько 15,0, близько 15,3, близько 16,8 і близько 18,6.

15 У деяких варіантах реалізації Форма III має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,5, близько 6,7, близько 8,5, близько 13,9, близько 15,0, близько 15,3, близько 16,8, близько 18,6, близько 19,3, близько 21,5, близько 22,9, близько 24,2 і близько 25,9 градусів 2-тета.

20 У деяких варіантах реалізації Форма III має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,5, близько 6,7, близько 8,5, близько 13,9, близько 15,0, близько 15,3, близько 16,8, близько 18,6, близько 19,3, близько 21,5, близько 22,9, близько 24,2 і близько 25,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма III має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,5, близько 6,7, близько 8,5, близько 13,9, близько 15,0, близько 15,3, близько 16,8, близько 18,6, близько 19,3, близько 21,5, близько 22,9, близько 24,2 і близько 25,9 градусів 2-тета.

25 У деяких варіантах реалізації Форма III має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 10.

У деяких варіантах реалізації Форма III демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 101 °C, 204 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма III демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 101 °C. У деяких варіантах реалізації Форма III демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 204 °C. У деяких варіантах реалізації Форма III демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма III має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 11. У деяких варіантах реалізації Форма III має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 12.

35 У деяких варіантах реалізації Форма III має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,5, близько 13,9, близько 15,0, близько 15,3, близько 16,8 і близько 18,6; і Форма III демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах приблизно 101 °C, 204 °C і 276 °C.

40 У цьому документі також представлені способи отримання Форми III Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до розчину Сполуки 1, Форми I в 1,4-діоксані, перемішування при 25 ± 1 °C протягом 2 днів і видалення супернатанта шляхом центрифугування.

45 У деяких варіантах реалізації Форма III може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма IV

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму IV, яка описана нижче в Прикладах.

50 У деяких варіантах реалізації Форма IV має щонайменше один характеристичний пік XRD, вибраний з близько 10,1, близько 13,0, близько 14,0, близько 18,4, близько 22,2, близько 24,3 і близько 26,4 градусів 2-тета.

55 У деяких варіантах реалізації Форма IV має щонайменше два характеристичних піки XRD, вибраних з близько 10,1, близько 13,0, близько 14,0, близько 18,4, близько 22,2, близько 24,3 і близько 26,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма IV має щонайменше три характеристичних піки XRD, вибраних з близько 10,1, близько 13,0, близько 14,0, близько 18,4, близько 22,2, близько 24,3 і близько 26,4 градусів 2-тета.

60 У деяких варіантах реалізації Форма IV має щонайменше один характерний пік XRPD, вибраний з близько 10,1, близько 13,0, близько 14,0, близько 15,6, близько 17,3, близько 18,4,

близько 20,2, близько 21,4, близько 22,2, близько 22,7, близько 24,3, близько 26,4 і близько 26,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма IV має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 10,1, близько 13,0, близько 14,0, близько 15,6, близько 17,3, близько 18,4, близько 20,2, близько 21,4, близько 22,2, близько 22,7, близько 24,3, близько 26,4 і близько 26,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма IV має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 10,1, близько 13,0, близько 14,0, близько 15,6, близько 17,3, близько 18,4, близько 20,2, близько 21,4, близько 22,2, близько 22,7, близько 24,3, близько 26,4 і близько 26,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма IV має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 13.

У деяких варіантах реалізації Форма IV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 109 °C, 203 °C і 278 °C. У деяких варіантах реалізації Форма IV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 109 °C. У деяких варіантах реалізації Форма IV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 203 °C. Форма IV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 278 °C. У деяких варіантах реалізації Форма IV має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 14. У деяких варіантах реалізації Форма IV має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 15.

У деяких варіантах реалізації Форма IV має щонайменше один характерний пік XRPD, вибраний з близько 10,1, близько 13,0, близько 14,0, близько 18,4, близько 22,2, близько 24,3 і близько 26,4 градусів 2-тета; і Форма IV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 109 °C, 203 °C і 278 °C.

В цьому документі також пропонуються способи отримання Форми IV Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до мутного розчину Сполуки 1, Форми I в 1,4-діоксані, і перемішування при 25 ± 1 °C протягом 6 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма IV може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма V

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму V, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма V має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 7,4, близько 14,8, близько 21,3, близько 22,0 і близько 22,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма V має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,4, близько 14,8, близько 21,3, близько 22,0 і близько 22,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма V має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,4, близько 14,8, близько 21,3, близько 22,0 і близько 22,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма V має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 16.

У деяких варіантах реалізації Форма V демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 91 °C, 203 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма V демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 91 °C. У деяких варіантах реалізації Форма V демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 203 °C. У деяких варіантах реалізації Форма V демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма V має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 17.

У деяких варіантах реалізації Форма V має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 7,4, близько 14,8, близько 21,3, близько 22,0 і близько 22,3 градусів 2-тета; і Форма V демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 91 °C, 203 °C і 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми V Сполуки 1, що включають витримку насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в 1,4-діоксані протягом більше 30 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма V може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма VI

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму VI, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма VI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,1, близько 9,5, близько 14,4, близько 17,6, близько 18,6, близько 19,9 і близько 22,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,1, близько 9,5, близько 14,4, близько 17,6, близько 18,6, близько 19,9 і близько 22,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VI має щонайменше три характеристичних піки XRD, вибраних з близько 9,1, близько 9,5, близько 14,4, близько 17,6, близько 18,6, близько 19,9 і близько 22,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 7,8, близько 9,1, близько 9,5, близько 10,2, близько 11,4, близько 12,1, близько 13,4, близько 14,4, близько 15,9, близько 17,6, близько 18,6, близько 19,2, близько 19,9, близько 22,3, близько 22,7, близько 25,4 і близько 26,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,8, близько 9,1, близько 9,5, близько 10,2, близько 11,4, близько 12,1, близько 13,4, близько 14,4, близько 15,9, близько 17,6, близько 18,6, близько 19,2, близько 19,9, близько 22,3, близько 22,7, близько 25,4 і близько 26,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VI має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,8, близько 9,1, близько 9,5, близько 10,2, близько 11,4, близько 12,1, близько 13,4, близько 14,4, близько 15,9, близько 17,6, близько 18,6, близько 19,2, близько 19,9, близько 22,3, близько 22,7, близько 25,4 і близько 26,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VI має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 18.

У деяких варіантах реалізації Форма VI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 275 °C. У деяких варіантах реалізації Форма VI має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 19. У деяких варіантах реалізації Форма VI має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 20.

У деяких варіантах реалізації Форма VI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,1, близько 9,5, близько 14,4, близько 17,6, близько 18,6, близько 19,9 і близько 22,3 градусів 2-тета; і Форма VI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 275 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми VI Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до мутного розчину Сполуки 1, отриманого в метанолі, і перемішування при 25 ± 1 °C протягом 3 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма VI може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма VII

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму VII, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма VII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,8, близько 15,4, близько 18,8, близько 19,6 і близько 20,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,8, близько 15,4, близько 18,8, близько 19,6 і близько 20,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,8, близько 15,4, близько 18,8, близько 19,6 і близько 20,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,2, близько 9,8, близько 15,4, близько 17,9, близько 18,8, близько 19,6, близько 20,1, близько 21,1, близько 22,3 і близько 24,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,2, близько 9,8, близько 15,4, близько 17,9, близько 18,8, близько 19,6, близько 20,1, близько 21,1, близько 22,3 і близько 24,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,2, близько 9,8, близько 15,4, близько 17,9, близько 18,8, близько 19,6, близько 20,1, близько 21,1, близько 22,3 і близько 24,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VII має дифрактограму XRD з характеристичними

піками, як по суті показано на Фігурі 21.

У деяких варіантах реалізації Форма VII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 88, 201 і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма VII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 88 °C. У деяких варіантах реалізації Форма VII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 201 °C. У деяких варіантах реалізації Форма VII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма VII має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 22. У деяких варіантах реалізації Форма VII має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 23.

У деяких варіантах реалізації Форма VII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,8, близько 15,4, близько 18,8, близько 19,6 і близько 20,1 градусів 2-тета; і Форма VII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 88 °C, 201 °C і 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми VII Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до мутного розчину Сполуки 1, Форми I, отриманої в метилізобутилкетоні, і перемішування при 25 ± 1 °C протягом 3 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма VII може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма VIII

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму VIII, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,1, близько 16,7, близько 18,2, близько 18,6 і близько 20,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,1, близько 16,7, близько 18,2, близько 18,6 і близько 20,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,1, близько 16,7, близько 18,2, близько 18,6 і близько 20,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,1, близько 15,2, близько 16,7, близько 18,2, близько 18,6, близько 20,2, близько 22,5, близько 24,6, близько 26,8 і близько 29,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,1, близько 15,2, близько 16,7, близько 18,2, близько 18,6, близько 20,2, близько 22,5, близько 24,6, близько 26,8 і близько 29,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,1, близько 15,2, близько 16,7, близько 18,2, близько 18,6, близько 20,2, близько 22,5, близько 24,6, близько 26,8 і близько 29,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 24.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма VIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 201 °C. У деяких варіантах реалізації Форма VIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма VIII має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 25. У деяких варіантах реалізації Форма VIII має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 26.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,1, близько 16,7, близько 18,2, близько 18,6 і близько 20,2 градусів 2-тета; і Форма VIII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і 277 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми VIII Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до розчину Сполуки 1 в ацетоні і перемішування при 25 ± 1 °C протягом 3 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Форма VIII-а Сполуки 1

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму VIII-а, яка

описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII-а має щонайменше один характерний пік XRPD, вибраний з близько 8,9, близько 16,2, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,9 і близько 21,1 градусів 2-тета.

5 У деяких варіантах реалізації Форма VIII-а має щонайменше два характерних піки XRPD, вибраних з близько 8,9, близько 16,2, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,9 і близько 21,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII-а має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,9, близько 16,2, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,9 і близько 21,1 градусів 2-тета.

10 У деяких варіантах реалізації Форма VIII-а має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,9, близько 16,2, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,9, близько 21,1, близько 22,0, близько 23,5, близько 24,1, близько 24,3 і близько 29,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII-а має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,9, близько 16,2, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,9, близько 21,1, близько 22,0, близько 23,5, близько 24,1, близько 24,3 і близько 29,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма VIII-а має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,9, близько 16,2, близько 18,0, близько 18,4, близько 19,9, близько 21,1, близько 22,0, близько 23,5, близько 24,1, близько 24,3 і близько 29,5 градусів 2-тета.

20 У деяких варіантах реалізації Форма VIII-а має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 27.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми VIII-а Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до мутного розчину Сполуки 1 в метилетилкетоні та перемішування при 50 ± 1 °C протягом 3 днів.

25 У деяких варіантах реалізації Форма VIII-а може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма IX

30 У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму IX, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма IX має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,5, близько 9,2, близько 12,1, близько 14,6, близько 15,6, близько 18,6, близько 22,4 і близько 22,9 градусів 2-тета.

35 У деяких варіантах реалізації Форма IX має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,5, близько 9,2, близько 12,1, близько 14,6, близько 15,6, близько 18,6, близько 22,4 і близько 22,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма IX має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,5, близько 9,2, близько 12,1, близько 14,6, близько 15,6, близько 18,6, близько 22,4 і близько 22,9 градусів 2-тета.

40 У деяких варіантах реалізації Форма IX має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,5, близько 9,2, близько 12,1, близько 13,9, близько 14,6, близько 15,6, близько 16,8, близько 18,6, близько 19,3, близько 22,4, близько 22,9, близько 24,6 і близько 31,4 градусів 2-тета.

45 У деяких варіантах реалізації Форма IX має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,5, близько 9,2, близько 12,1, близько 13,9, близько 14,6, близько 15,6, близько 16,8, близько 18,6, близько 19,3, близько 22,4, близько 22,9, близько 24,6 і близько 31,4 градусів 2-тета.

50 У деяких варіантах реалізації Форма IX має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,5, близько 9,2, близько 12,1, близько 13,9, близько 14,6, близько 15,6, близько 16,8, близько 18,6, близько 19,3, близько 22,4, близько 22,9, близько 24,6 і близько 31,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма IX має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 28.

55 У деяких варіантах реалізації Форма IX демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма IX демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 201 °C. У деяких варіантах реалізації Форма IX демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма IX має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 29. У деяких варіантах реалізації Форма IX має термограму

60

TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 30.

У деяких варіантах реалізації Форма IX має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,5, близько 9,2, близько 12,1, близько 14,6, близько 15,6, близько 18,6, близько 22,4 і близько 22,9 градусів 2-тета; і Форма IX демонструє термограму DSC, що має піки

5 ендотерми при температурах близько 201 °C і 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми IX Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до мутного розчину Сполуки 1, Форми I в метил-трет-бутиловому етері, і перемішування при 25 ± 1 °C протягом 3 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма IX може бути виділена з чистотою щонайменше

10 близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма X

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму X, яка описана

15 нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма X має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 10,1, близько 14,6, близько 15,4, близько 15,7, близько 18,1 і близько 22,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма X має щонайменше два характеристичних піки XRPD,

20 вибраних з близько 10,1, близько 14,6, близько 15,4, близько 15,7, близько 18,1 і близько 22,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма X має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 10,1, близько 14,6, близько 15,4, близько 15,7, близько 18,1 і близько 22,3 градусів 2-тета. У деяких варіантах реалізації форма X має щонайменше один

25 характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 4,9, близько 10,1, близько 11,3, близько 14,6, близько 15,4, близько 15,7, близько 17,2, близько 18,1, близько 19,5, близько 20,0, близько 22,3, близько 23,8, близько 25,3, близько 25,7 і близько 26,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма X має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 4,9, близько 10,1, близько 11,3, близько 14,6, близько 15,4, близько 15,7,

30 близько 17,2, близько 18,1, близько 19,5, близько 20,0, близько 22,3, близько 23,8, близько 25,3, близько 25,7 і близько 26,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації форма X має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 4,9, близько 10,1, близько 11,3, близько 14,6, близько 15,4, близько 15,7,

35 близько 17,2, близько 18,1, близько 19,5, близько 20,0, близько 22,3, близько 23,8, близько 25,3, близько 25,7 і близько 26,3 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма X має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 31.

У деяких варіантах реалізації Форма X демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 202 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма X демонструє

40 термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 202 °C. У деяких варіантах реалізації Форма X демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма X має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 32. У деяких варіантах реалізації Форма X має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 33.

У деяких варіантах реалізації форма X має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 10,1, близько 14,6, близько 15,4, близько 15,7, близько 18,1 і близько 22,3 градусів 2-тета ; і Форма X демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при

45 температурах близько 202 °C і 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми X Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I, до мутного розчину Сполуки 1, Форми I в етилацетаті, і перемішування при 25 ± 1 °C протягом 3 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма X може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або

55 близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XI

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XI, яка описана

У деяких варіантах реалізації Форма XI має щонайменше один характеристичний пік XRPD,

60 вибраний з близько 3,9, близько 7,5, близько 13,0, близько 17,3, близько 21,4 і близько 22,8

градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 7,5, близько 13,0, близько 17,3, близько 21,4 і близько 22,8 градусів 2-тета.

5 У деяких варіантах реалізації Форма XI має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 7,5, близько 13,0, близько 17,3, близько 21,4 і близько 22,8 градусів 2-тета.

10 У деяких варіантах реалізації Форма XI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,9, близько 4,3, близько 7,5, близько 13,0, близько 13,7, близько 15,0, близько 16,5, близько 17,3, близько 19,1, близько 19,9, близько 21,4, близько 22,2, близько 22,8, близько 25,2 і близько 26,9 градусів 2-тета.

15 У деяких варіантах реалізації Форма XI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 4,3, близько 7,5, близько 13,0, близько 13,7, близько 15,0, близько 16,5, близько 17,3, близько 19,1, близько 19,9, близько 21,4, близько 22,2, близько 22,8, близько 25,2 і близько 26,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XI має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 4,3, близько 7,5, близько 13,0, близько 13,7, близько 15,0, близько 16,5, близько 17,3, близько 19,1, близько 19,9, близько 21,4, близько 22,2, близько 22,8, близько 25,2 і близько 26,9 градусів 2-тета.

20 У деяких варіантах реалізації Форма XI має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 34.

У деяких варіантах реалізації Форма XI демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 141 °C і 279 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 141 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 279 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XI має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 35. У деяких варіантах реалізації Форма XI має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 36.

30 У деяких варіантах реалізації Форма XI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,9, близько 7,5, близько 13,0, близько 17,3, близько 21,4 і близько 22,8 градусів 2-тета; і Форма XI демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 141 °C і 279 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XI Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до 5 мл мутного розчину Сполуки 1, Форми I в етилформіаті, і перемішування при 25 ± 1 °C протягом 3 днів.

35 У деяких варіантах реалізації Форма XI може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

40 Сполука 1 Форма XII

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XII, яка описана нижче в Прикладах.

45 У деяких варіантах реалізації Форма XII має щонайменше один характеристичний пік XRD, вибраний з близько 7,5, близько 14,1, близько 17,3, близько 18,3, близько 22,1 і близько 22,7 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,5, близько 14,1, близько 17,3, близько 18,3, близько 22,1 і близько 22,7 градусів 2-тета.

50 У деяких варіантах реалізації Форма XII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,5, близько 14,1, близько 17,3, близько 18,3, близько 22,1 і близько 22,7 градусів 2-тета.

55 У деяких варіантах реалізації Форма XII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,9, близько 7,5, близько 9,8, близько 11,5, близько 12,9, близько 14,1, близько 17,3, близько 18,3, близько 22,1, близько 22,7, близько 24,3, близько 26,3 і близько 26,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 7,5, близько 9,8, близько 11,5, близько 12,9, близько 14,1, близько 17,3, близько 18,3, близько 22,1, близько 22,7, близько 24,3, близько 26,3 і близько 26,9 градусів 2-тета.

60 У деяких варіантах реалізації Форма XII має щонайменше три характеристичних піки XRPD,

вибраних з близько 3,9, близько 7,5, близько 9,8, близько 11,5, близько 12,9, близько 14,1, близько 17,3, близько 18,3, близько 22,1, близько 22,7, близько 24,3, близько 26,3 і близько 26,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XII має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 37.

У деяких варіантах реалізації Форма XII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 105 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 105 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XII має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 38. У деяких варіантах реалізації Форма XII має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 39.

У деяких варіантах реалізації Форма XII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 7,5, близько 14,1, близько 17,3, близько 18,3, близько 22,1 і близько 22,7 градусів 2-тета; і Форма XII показує термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 105 °C і 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XII Сполуки 1, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до мутного розчину Сполуки 1, Форми I, отриманого в 1,4-діоксані, і перемішування при 50 ± 1 °C протягом 2 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма XII може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XIII

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XIII, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 7,7, близько 15,2, близько 15,7, близько 21,9, близько 23,1 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,7, близько 15,2, близько 15,7, близько 21,9, близько 23,1 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,7, близько 15,2, близько 15,7, близько 21,9, близько 23,1 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 4,0, близько 7,7, близько 10,9, близько 11,6, близько 14,2, близько 15,2, близько 15,7, близько 17,8, близько 19,0, близько 21,9, близько 22,2, близько 23,1, близько 25,6 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 4,0, близько 7,7, близько 10,9, близько 11,6, близько 14,2, близько 15,2, близько 15,7, близько 17,8, близько 19,0, близько 21,9, близько 22,2, близько 23,1, близько 25,6 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 4,0, близько 7,7, близько 10,9, близько 11,6, близько 14,2, близько 15,2, близько 15,7, близько 17,8, близько 19,0, близько 21,9, близько 22,2, близько 23,1, близько 25,6 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 40.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIII має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 41. У деяких варіантах реалізації Форма XIII має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 42.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,7, близько 15,2, близько 15,7, близько 21,9, близько 23,1 і близько 26,1 градусів 2-тета; і Форма XIII показує термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XIII Сполуки 1, Форми I, що включають додавання Сполуки 1, Форми I до мутного розчину Сполуки 1 в ТГФ, і перемішування при 50 ± 1 °C протягом 2 днів.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

5 Сполука 1 Форма XIII-a

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XIII-a, яка описана нижче в Прикладах.

10 У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,9, близько 7,7, близько 10,4, близько 15,2, близько 21,5 і близько 26,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,9, близько 7,7, близько 10,4, близько 15,2, близько 21,5 і близько 26,2 градусів 2-тета.

15 У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,9, близько 7,7, близько 10,4, близько 15,2, близько 21,5 і близько 26,2 градусів 2-тета.

20 У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,9, близько 7,7, близько 8,3, близько 10,4, близько 10,9, близько 12,1, близько 14,4, близько 15,2, близько 18,6, близько 19,7, близько 21,5, близько 22,3, близько 22,6 і близько 26,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,9, близько 7,7, близько 8,3, близько 10,4, близько 10,9, близько 12,1, близько 14,4, близько 15,2, близько 18,6, близько 19,7, близько 21,5, близько 22,3, близько 22,6 і близько 26,2 градусів 2-тета.

25 У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,9, близько 7,7, близько 8,3, близько 10,4, близько 10,9, близько 12,1, близько 14,4, близько 15,2, близько 18,6, близько 19,7, близько 21,5, близько 22,3, близько 22,6 і близько 26,2 градусів 2-тета.

30 У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 43.

У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 75 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 75 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 44.

40 У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,9, близько 7,7, близько 10,4, близько 15,2, близько 21,5 і близько 26,2 градусів 2-тета; і Форма XIII-a демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 75 °C і 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XIII-a Сполуки 1, що включають охолодження насиченого розчину Сполуки 1, Форми I в ТГФ до -20 °C і підтримання температури на рівні -20 °C протягом періоду часу (наприклад, 3 год).

45 У деяких варіантах реалізації Форма XIII-a може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XIV

50 У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XIV, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XIV має щонайменше один характеристичний пік XRD, вибраний з близько 7,0, близько 14,1, близько 16,1, близько 20,0, близько 22,0 і близько 25,8 градусів 2-тета.

55 У деяких варіантах реалізації Форма XIV має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,0, близько 14,1, близько 16,1, близько 20,0, близько 22,0 і близько 25,8 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIV має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,0, близько 14,1, близько 16,1, близько 20,0, близько 22,0 і близько 25,8 градусів 2-тета.

60 У деяких варіантах реалізації Форма XIV має щонайменше один характеристичний пік

XRPD, вибраний з близько 7,0, близько 8,6, близько 9,2, близько 9,6, близько 10,3, близько 11,5, близько 12,2, близько 14,1, близько 14,5, близько 16,1, близько 17,6, близько 18,3, близько 18,7, близько 19,3, близько 20,0, близько 22,0, близько 22,3, близько 22,9 і близько 25,8 градусів 2-тета.

5 У деяких варіантах реалізації Форма XIV має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,0, близько 8,6, близько 9,2, близько 9,6, близько 10,3, близько 11,5, близько 12,2, близько 14,1, близько 14,5, близько 16,1, близько 17,6, близько 18,3, близько 18,7, близько 19,3, близько 20,0, близько 22,0, близько 22,3, близько 22,9 і близько 25,8 градусів 2-тета.

10 У деяких варіантах реалізації Форма XIV має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 7,0, близько 8,6, близько 9,2, близько 9,6, близько 10,3, близько 11,5, близько 12,2, близько 14,1, близько 14,5, близько 16,1, близько 17,6, близько 18,3, близько 18,7, близько 19,3, близько 20,0, близько 22,0, близько 22,3, близько 22,9 і близько 25,8 градусів 2-тета.

15 У деяких варіантах реалізації Форма XIV має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 45.

У деяких варіантах реалізації Форма XIV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 78, 118 і 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 78 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 118 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIV має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 46. У деяких варіантах реалізації Форма XIV має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 47.

25 У деяких варіантах реалізації Форма XIV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 7,0, близько 14,1, близько 16,1, близько 20,0, близько 22,0 і близько 25,8 градусів 2-тета; і Форма XIV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 78 °C, 118 °C і 277 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XIV Сполуки 1, що включають випарювання насиченого розчину Форми I і Сполуки в DMF при 25 ± 1 °C.

У деяких варіантах реалізації Форма XIV може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

35 Сполука 1 Форма XV

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XV, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XV має щонайменше один характеристичний пік XRD, вибраний з близько 8,9, близько 9,2, близько 15,6, близько 18,5 і близько 22,4.

40 У деяких варіантах реалізації Форма XV має щонайменше два характеристичних піки XRD, вибраних з близько 8,9, близько 9,2, близько 15,6, близько 18,5 і близько 22,4.

У деяких варіантах реалізації Форма XV має щонайменше три характеристичних піки XRD, вибраних з близько 8,9, близько 9,2, близько 15,6, близько 18,5 і близько 22,4.

45 У деяких варіантах реалізації Форма XV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,9, близько 8,9, близько 9,2, близько 15,6, близько 16,6, близько 18,5, близько 20,3, близько 21,4, близько 21,8, близько 22,4, близько 24,5, близько 24,9, близько 30,0 і близько 31,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XV має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 8,9, близько 9,2, близько 15,6, близько 16,6, близько 18,5, близько 20,3, близько 21,4, близько 21,8, близько 22,4, близько 24,5, близько 24,9, близько 30,0 і близько 31,1 градусів 2-тета.

50 У деяких варіантах реалізації Форма XV має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 8,9, близько 9,2, близько 15,6, близько 16,6, близько 18,5, близько 20,3, близько 21,4, близько 21,8, близько 22,4, близько 24,5, близько 24,9, близько 30,0 і близько 31,1 градусів 2-тета.

55 У деяких варіантах реалізації Форма XV має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 48.

У деяких варіантах реалізації Форма XV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 119 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 119 °C. У деяких

варіантах реалізації Форма XV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XV має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 49. У деяких варіантах реалізації Форма XV має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 50.

5 У деяких варіантах реалізації Форма XV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,9, близько 9,2, близько 15,6, близько 18,5 і близько 22,4; і Форма XV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 119 °C і 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XV Сполуки 1, що включають випарювання насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в DMSO при 25 ± 1 °C.

10 У деяких варіантах реалізації Форма XV може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XVI

15 У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XVI, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XVI має щонайменше один характеристичний пік XRD, вибраний з близько 6,8, близько 10,7, близько 14,0, близько 14,9, близько 16,0 і близько 19,9.

20 У деяких варіантах реалізації Форма XVI має щонайменше два характеристичних піки XRD, вибраних з близько 6,8, близько 10,7, близько 14,0, близько 14,9, близько 16,0 і близько 19,9.

У деяких варіантах реалізації Форма XVI має щонайменше три характеристичних піки XRD, вибраних з близько 6,8, близько 10,7, близько 14,0, близько 14,9, близько 16,0 і близько 19,9.

25 У деяких варіантах реалізації Форма XVI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,7, близько 14,0, близько 14,9, близько 16,0, близько 17,5, близько 18,5, близько 19,2, близько 19,9, близько 22,2, близько 23,5, близько 24,5, близько 25,4, близько 25,7, близько 26,1 і близько 30,2 градусів 2-тета.

30 У деяких варіантах реалізації Форма XVI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,7, близько 14,0, близько 14,9, близько 16,0, близько 17,5, близько 18,5, близько 19,2, близько 19,9, близько 22,2, близько 23,5, близько 24,5, близько 25,4, близько 25,7, близько 26,1 і близько 30,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVI має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,7, близько 14,0, близько 14,9, близько 16,0, близько 17,5, близько 18,5, близько 19,2, близько 19,9, близько 22,2, близько 23,5, близько 24,5, близько 25,4, близько 25,7, близько 26,1 і близько 30,2 градусів 2-тета.

35 У деяких варіантах реалізації Форма XVI має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 51.

У деяких варіантах реалізації Форма XVI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XVI має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 52. У деяких варіантах реалізації Форма XVI має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 53.

40 У деяких варіантах реалізації Форма XVI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 10,7, близько 14,0, близько 14,9, близько 16,0 і близько 19,9; і Форма XVI показує термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C.

45 У цьому документі також представлені способи отримання Форми XVI Сполуки 1, що включають випарювання насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в THF при 50 ± 1 °C.

У деяких варіантах реалізації Форма XVI може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

50 Сполука 1 Форма XVII

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XVII, яка описана нижче в Прикладах.

55 У деяких варіантах реалізації Форма XVII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 15,7, близько 18,1, близько 18,4 і близько 32,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 15,7, близько 18,1, близько 18,4 і близько 32,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 15,7, близько 18,1, близько 18,4 і близько 32,2 градусів 2-тета.

60 У деяких варіантах реалізації Форма XVII має дифрактограму XRD з характеристичними

піками, як по суті показано на Фігурі 54.

У деяких варіантах реалізації Форма XVII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 119 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XVII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 119 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XVII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XVII має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 55. У деяких варіантах реалізації Форма XVII має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 56.

У деяких варіантах реалізації Форма XVII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 15,7, близько 18,1, близько 18,4 і близько 32,2 градусів 2-тета; і Форма XVII показує термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 119 і 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XVII Сполуки 1, що включають випарювання насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в DMSO при 50 ± 1 °C.

У деяких варіантах реалізації Форма XVII може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XVIII

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XVIII, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,4, близько 14,6, близько 16,2, близько 17,5, близько 18,8, близько 22,3 і близько 22,7 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,4, близько 14,6, близько 16,2, близько 17,5, близько 18,8, близько 22,3 і близько 22,7 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має щонайменше три характеристичних піки XRD, вибраних з близько 9,4, близько 14,6, близько 16,2, близько 17,5, близько 18,8, близько 22,3 і близько 22,7 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,3, близько 11,9, близько 12,6, близько 13,4, близько 14,6, близько 16,2, близько 17,5, близько 18,3, близько 18,8, близько 20,8, близько 22,3, близько 22,7 і близько 25,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,3, близько 11,9, близько 12,6, близько 13,4, близько 14,6, близько 16,2, близько 17,5, близько 18,3, близько 18,8, близько 20,8, близько 22,3, близько 22,7 і близько 25,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,3, близько 11,9, близько 12,6, близько 13,4, близько 14,6, близько 16,2, близько 17,5, близько 18,3, близько 18,8, близько 20,8, близько 22,3, близько 22,7 і близько 25,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 57.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 58. У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 59.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,4, близько 14,6, близько 16,2, близько 17,5, близько 18,8, близько 22,3 і близько 22,7 градусів 2-тета; і Форма XVIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XVIII Сполуки 1, що включають додавання гексану до насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в хлороформі.

У деяких варіантах реалізації Форма XVIII може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XIX

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XIX, яка описана

нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XIX має щонайменше один характеристичний пік XRD, вибраний з близько 6,7, близько 10,0, близько 17,4, близько 18,0, близько 20,2 і близько 21,4 градусів 2-тета.

5 У деяких варіантах реалізації Форма XIX має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,7, близько 10,0, близько 17,4, близько 18,0, близько 20,2 і близько 21,4 градусів 2-тета.

10 У деяких варіантах реалізації Форма XIX має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,7, близько 10,0, близько 17,4, близько 18,0, близько 20,2 і близько 21,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIX має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,9, близько 6,7, близько 9,4, близько 10,0, близько 13,6, близько 17,4, близько 18,0, близько 20,2, близько 21,4, близько 22,1 і близько 25,0 градусів 2-тета.

15 У деяких варіантах реалізації Форма XIX має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 6,7, близько 9,4, близько 10,0, близько 13,6, близько 17,4, близько 18,0, близько 20,2, близько 21,4, близько 22,1 і близько 25,0 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XIX має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 6,7, близько 9,4, близько 10,0, близько 13,6, близько 17,4, близько 18,0, близько 20,2, близько 21,4, близько 22,1 і близько 25,0 градусів 2-тета.

20 У деяких варіантах реалізації Форма XIX має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 60.

У деяких варіантах реалізації Форма XIX демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XIX має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 61. У деяких варіантах реалізації Форма XIX має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 62.

25 У деяких варіантах реалізації Форма XIX має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,7, близько 10,0, близько 17,4, близько 18,0, близько 20,2 і близько 21,4 градусів 2-тета; і Форма XIX показує термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C.

30 У цьому документі також представлені способи отримання Форми XIX Сполуки 1, що включають додавання метанолу до насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в дихлорметані.

У деяких варіантах реалізації Форма XIX може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

35 Сполука 1 Форма XX

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XX, яка описана нижче в Прикладах.

40 У деяких варіантах реалізації Форма XX має щонайменше один характеристичний пік XRD, вибраний з близько 9,2, близько 14,7, близько 18,6, близько 22,5 і близько 23,0.

У деяких варіантах реалізації Форма XX має щонайменше два характеристичних піки XRD, вибраних з близько 9,2, близько 14,7, близько 18,6, близько 22,5 і близько 23,0.

У деяких варіантах реалізації Форма XX має щонайменше три характеристичних піки XRD, вибраних з близько 9,2, близько 14,7, близько 18,6, близько 22,5 і близько 23,0.

45 У деяких варіантах реалізації Форма XX має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,2, близько 14,7, близько 15,6, близько 18,6, близько 22,3, близько 22,5, близько 23,0, близько 24,7 і близько 29,5 градусів 2-тета.

50 У деяких варіантах реалізації Форма XX має щонайменше два характерних піки XRPD, вибраних з близько 9,2, близько 14,7, близько 15,6, близько 18,6, близько 22,3, близько 22,5, близько 23,0, близько 24,7 і близько 29,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XX має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 9,2, близько 14,7, близько 15,6, близько 18,6, близько 22,3, близько 22,5, близько 23,0, близько 24,7 і близько 29,5 градусів 2-тета.

55 У деяких варіантах реалізації Форма XX має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 63.

У деяких варіантах реалізації Форма XX демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 108, 202 і 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XX демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 108 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XX демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 202 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XX демонструє термограму

DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XX має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 64. У деяких варіантах реалізації Форма XX має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 65.

У деяких варіантах реалізації Форма XX має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 9,2, близько 14,7, близько 18,6, близько 22,5 і близько 23,0; і Форма XX демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 108 °C, 202 °C і 277 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XX Сполуки 1, що включають додавання насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в дихлорметані до метил трет-бутилового етеру.

У деяких варіантах реалізації Форма XX може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XXI

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XXI, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 10,3, близько 14,2, близько 20,7, близько 22,6, близько 24,2 і близько 27,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 10,3, близько 14,2, близько 20,7, близько 22,6, близько 24,2 і близько 27,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 10,3, близько 14,2, близько 20,7, близько 22,6, близько 24,2 і близько 27,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 3,9, близько 6,5, близько 10,3, близько 13,2, близько 14,2, близько 17,5, близько 19,4, близько 20,7, близько 22,6, близько 24,2 і близько 27,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 6,5, близько 10,3, близько 13,2, близько 14,2, близько 17,5, близько 19,4, близько 20,7, близько 22,6, близько 24,2 і близько 27,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 3,9, близько 6,5, близько 10,3, близько 13,2, близько 14,2, близько 17,5, близько 19,4, близько 20,7, близько 22,6, близько 24,2 і близько 27,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 66.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 201 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXI має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 67.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 10,3, близько 14,2, близько 20,7, близько 22,6, близько 24,2 і близько 27,1 градусів 2-тета; і Форма XXI демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і 277 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XXI Сполуки 1, що включають додавання насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в дихлорметані до толуену.

У деяких варіантах реалізації Форма XXI може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Форма XXII Сполуки 1

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XXII, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,1, близько 11,4, близько 12,1, близько 14,3, близько 17,5, близько 18,5 і близько 22,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII має щонайменше два характерних піки XRPD,

вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,1, близько 11,4, близько 12,1, близько 14,3, близько 17,5, близько 18,5 і близько 22,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,1, близько 11,4, близько 12,1, близько 14,3, близько 17,5, близько 18,5 і близько 22,2 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,1, близько 11,4, близько 12,1, близько 13,3, близько 14,3, близько 15,8, близько 17,5, близько 18,0, близько 18,5, близько 19,2, близько 19,8, близько 22,2, близько 25,3 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,1, близько 11,4, близько 12,1, близько 13,3, близько 14,3, близько 15,8, близько 17,5, близько 18,0, близько 18,5, близько 19,2, близько 19,8, близько 22,2, близько 25,3 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,1, близько 11,4, близько 12,1, близько 13,3, близько 14,3, близько 15,8, близько 17,5, близько 18,0, близько 18,5, близько 19,2, близько 19,8, близько 22,2, близько 25,3 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 68.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXII має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 69.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,4, близько 10,1, близько 11,4, близько 12,1, близько 14,3, близько 17,5, близько 18,5 і близько 22,2 градусів 2-тета; і Форма XXII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XXII Сполуки 1, що включають додавання насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в дихлорметані до метанолу.

У деяких варіантах реалізації Форма XXII може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XXIII

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XXIII, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 12,0, близько 12,7, близько 21,0, близько 24,9 і близько 25,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 12,0, близько 12,7, близько 21,0, близько 24,9 і близько 25,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 12,0, близько 12,7, близько 21,0, близько 24,9 і близько 25,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 12,0, близько 12,7, близько 13,2, близько 14,3, близько 18,9, близько 19,6, близько 21,0, близько 24,9 і близько 25,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має щонайменше два характерних піки XRPD, вибраних з близько 12,0, близько 12,7, близько 13,2, близько 14,3, близько 18,9, близько 19,6, близько 21,0, близько 24,9 і близько 25,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 12,0, близько 12,7, близько 13,2, близько 14,3, близько 18,9, близько 19,6, близько 21,0, близько 24,9 і близько 25,6 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 70.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 71. У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 72.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII має щонайменше один характеристичний пік

XRPD, вибраний з близько 12,0, близько 12,7, близько 21,0, близько 24,9 і близько 25,6 градусів 2-тета; і Форма XXIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XXIII Сполуки 1, що включають охолодження 10 мл насиченого розчину Сполуки 1, Форми I в дихлорметані до -20 °C і витримування при температурі -20 °C протягом 3 годин.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIII може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XXIV

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XXIV, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,6, близько 15,6, близько 18,1, близько 20,4, близько 22,2, близько 22,9, близько 24,2 і близько 25,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,6, близько 15,6, близько 18,1, близько 20,4, близько 22,2, близько 22,9, близько 24,2 і близько 25,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,6, близько 15,6, близько 18,1, близько 20,4, близько 22,2, близько 22,9, близько 24,2 і близько 25,5 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,6, близько 9,7, близько 13,8, близько 15,6, близько 17,4, близько 18,1, близько 19,4, близько 20,4, близько 22,2, близько 22,9, близько 24,2, близько 25,5, близько 26,0, близько 27,5 і близько 27,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,6, близько 9,7, близько 13,8, близько 15,6, близько 17,4, близько 18,1, близько 19,4, близько 20,4, близько 22,2, близько 22,9, близько 24,2, близько 25,5, близько 26,0, близько 27,5 і близько 27,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 8,6, близько 9,7, близько 13,8, близько 15,6, близько 17,4, близько 18,1, близько 19,4, близько 20,4, близько 22,2, близько 22,9, близько 24,2, близько 25,5, близько 26,0, близько 27,5 і близько 27,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 73.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 74. У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має термограму TGA, по суті таку, як зображено на Фігурі 75.

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 8,6, близько 15,6, близько 18,1, близько 20,4, близько 22,2, близько 22,9, близько 24,2 і близько 25,5 градусів 2-тета; і Форма XXIV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °C.

У цьому документі також представлені способи отримання Форми XXIV Сполуки 1, що включають циклізацію насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в DMF при температурі від 5-50 °C протягом періоду часу (наприклад, щонайменше три дні або щонайменше 72 години).

У деяких варіантах реалізації Форма XXIV може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

Сполука 1 Форма XXV

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XXV, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XXV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 16,6, близько 18,4, близько 20,4, близько 22,4, близько 24,4, близько 24,9 і близько 29,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXV має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 16,6, близько 18,4, близько 20,4, близько 22,4, близько 24,4, близько 24,9 і близько 29,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXV має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 16,6, близько 18,4, близько 20,4, близько 22,4, близько 24,4, близько 24,9 і близько 29,9 градусів 2-тета.

5 У деяких варіантах реалізації Форма XXV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 16,6, близько 18,4, близько 20,4, близько 21,7, близько 22,4, близько 24,4, близько 24,9, близько 25,7, близько 29,9, близько 31,9, близько 35,8 і близько 38,9 градусів 2-тета.

10 У деяких варіантах реалізації Форма XXV має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 16,6, близько 18,4, близько 20,4, близько 21,7, близько 22,4, близько 24,4, близько 24,9, близько 25,7, близько 29,9, близько 31,9, близько 35,8 і близько 38,9 градусів 2-тета.

15 У деяких варіантах реалізації Форма XXV має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 16,6, близько 18,4, близько 20,4, близько 21,7, близько 22,4, близько 24,4, близько 24,9, близько 25,7, близько 29,9, близько 31,9, близько 35,8 і близько 38,9 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXV має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 76.

20 У деяких варіантах реалізації Форма XXV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 113 °C і 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 113 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXV демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. У деяких варіантах реалізації Форма XXIV має термограму DSC, по суті таку, як зображено на Фігурі 77.

25 У деяких варіантах реалізації Форма XXV має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 16,6, близько 18,4, близько 20,4, близько 22,4, близько 24,4, близько 24,9 і близько 29,9 градусів 2-тета; і Форма XXV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 113 °C і 276 °C.

30 У цьому документі також представлені способи отримання Форми XXV Сполуки 1, що включають циклізацію насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в DMSO при температурі від 5-50 °C протягом періоду часу (наприклад, щонайменше три дні або щонайменше 72 години).

У деяких варіантах реалізації Форма XXV може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш ніж близько 99%.

35 Сполука 1 Форма XXVI

У цьому документі запропонована тверда форма Сполуки 1, що має Форму XXVI, яка описана нижче в Прикладах.

У деяких варіантах реалізації Форма XXVI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,9, близько 19,9 і близько 26,1 градусів 2-тета.

40 У деяких варіантах реалізації Форма XXVI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,9, близько 19,9 і близько 26,1 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXVI має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,9, близько 19,9 і близько 26,1 градусів 2-тета.

45 У деяких варіантах реалізації Форма XXVI має щонайменше один характеристичний пік XRPD, вибраний з близько 6,8, близько 9,4, близько 9,9, близько 10,6, близько 19,9, близько 25,7, близько 26,1 і близько 27,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXVI має щонайменше два характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 9,9, близько 10,6, близько 19,9, близько 25,7, близько 26,1 і близько 27,4 градусів 2-тета.

50 У деяких варіантах реалізації Форма XXVI має щонайменше три характеристичних піки XRPD, вибраних з близько 6,8, близько 9,4, близько 9,9, близько 10,6, близько 19,9, близько 25,7, близько 26,1 і близько 27,4 градусів 2-тета.

У деяких варіантах реалізації Форма XXVI має дифрактограму XRD з характеристичними піками, як по суті показано на Фігурі 78.

55 У цьому документі також представлені способи отримання Форми XXVI Сполуки 1, що включають сушку Форми V Сполуки 1 у вакуумі при 50 °C протягом періоду часу (наприклад, 3 дні).

60 У деяких варіантах реалізації Форма XXVI може бути виділена з чистотою щонайменше близько 80%, близько 85%, близько 90%, близько 95%, близько 96%, близько 97%, близько 98% або близько 99%. У деяких варіантах реалізації Форма I може бути виділена з чистотою більш

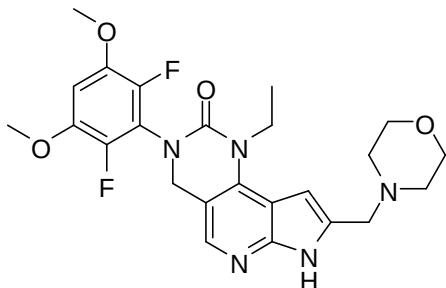
ніж близько 99%.

Спосіб отримання Сполуки 1

Ця заявка додатково надає спосіб отримання Сполуки 1, в якому процес може бути придатним для масштабування. Процес отримання Сполуки 1 описаний у патенті США № 9611267, який повністю включений в цей документ шляхом посилання.

5

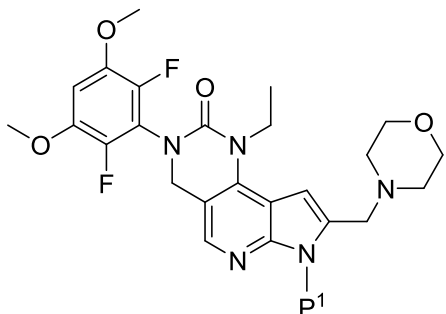
У цьому винаході запропонований спосіб отримання Сполуки 1 формули:



Сполука 1

10

або її солі, що включає а) зняття захисту зі Сполуки F8, що має формулу:



Сполука F8

15

або її сіль, де P^1 являє собою амінозахисну групу. У деяких варіантах реалізації P^1 являє собою арилсульфоніл. У деяких варіантах реалізації P^1 являє собою фенілсульфоніл або толуенсульфоніл.

20

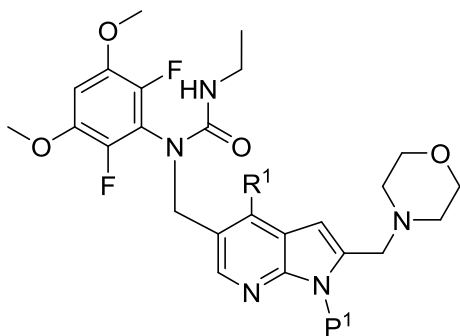
У деяких варіантах реалізації зняття захисту на стадії а) включає взаємодію Сполуки F8 з відповідним реагентом для зняття захисту. У деяких варіантах реалізації зняття захисту включає обробку основою. У деяких варіантах реалізації основа являє собою гідроксид натрію або гідроксид калію. У деяких варіантах реалізації основа являє собою водний гідроксид натрію або водний гідроксид калію. У деяких варіантах водна основа являє собою 1 М розчин основи. У деяких варіантах реалізації зняття захисту проводять у відповідному розчиннику при температурі 70-90 °C (наприклад, 80 °C). У деяких варіантах реалізації відповідний розчинник являє собою 1,4-діоксан. У деяких варіантах реалізації основа присутня в ≥ 2 , ≥ 3 або ≥ 4 молярних еквівалентах по відношенню до сполуки Формули II.

25

У деяких варіантах реалізації Сполука 1 і Сполука F8 переважно знаходяться в неіонізованих формах.

У деяких варіантах реалізації Сполуку F8 або її сіль отримують способом, що включає б) взаємодію Сполуки F7, що має формулу:

30



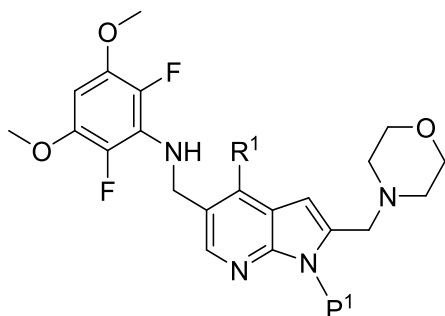
Сполука F7

або її солі, де R^1 являє собою Cl, Br або I, з основою.

У деяких варіантах реалізації Сполука F7 і Сполука F8 переважно знаходяться в неіонізованих формах.

У деяких варіантах реалізації основа на стадії b) являє собою гексаметилдисилазид літію («LHMDS»), гексаметилдисилазид натрію («NHMDS»), гексаметилдисилазид калію («KHMDS») або діізопропіламід літію («LDA»). У деяких варіантах реалізації реакцію Сполуки F7 і основи проводять в THF при температурі навколишнього середовища.

У деяких варіантах реалізації Сполуку F7 або її сіль отримують способом, що включає c) взаємодію Сполуки F6, що має формулу:



Сполука F6

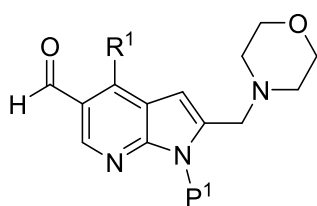
або її солі з етилізоціанатом.

У деяких варіантах реалізації спосіб додатково включає очищення Сполуки F7. У деяких варіантах здійснення очищення включає змішування сполуки F7 з першим органічним розчинником при підвищеній температурі з отриманням першої суміші; фільтрування першої суміші для отримання першої твердої речовини; змішування першої твердої речовини з водою для отримання другої суміші; фільтрування другої суміші для отримання другої твердої речовини; і змішування другої твердої речовини з другим органічним розчинником. У деяких варіантах реалізації перший органічний розчинник являє собою ацетонітрил, а другий органічний розчинник являє собою гептан.

У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії c) проводять в присутності кислоти. У деяких варіантах реалізації кислота являє собою метансульфонову кислоту, толуенсульфонову кислоту або HCl.

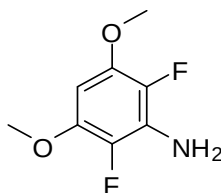
У деяких варіантах реалізації реакцію Сполуки F6 з етилізоціанатом проводять в ацетонітрилі при температурі навколишнього середовища.

У деяких варіантах реалізації Сполуку F6 або її сіль отримують способом, що включає d) взаємодію Сполуки F4, що має формулу:



Сполука F4

або її солі зі Сполукою F5, що має формулу:



Сполука F5

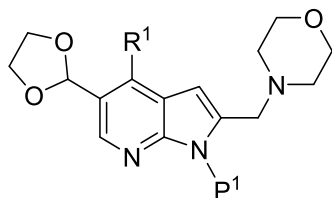
або її сіллю, в присутності кислоти Льюїса і відновлювального агента, де P^1 являє собою амінозахисну групу, і R^1 являє собою Cl, Br або I.

У деяких варіантах реалізації Сполука F4 і Сполука F5 переважно знаходяться в неіонізованих формах.

У деяких варіантах реалізації кислота Льюїса на стадії d) являє собою хлортриметилсилан. У деяких варіантах реалізації відновлюючий агент являє собою комплекс боран-ТГФ (BH₃-THF).

У деяких варіантах реалізації реакцію Сполуки F4 і Сполуки F5 проводять в DMF при кімнатній температурі.

- 5 У деяких варіантах реалізації Сполуку F4 або її сіль отримують способом, що включає e) взаємодію Сполуки F3, що має формулу:



Сполука F3

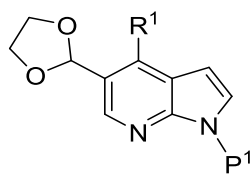
- 10 або її солі з кислотою. У деяких варіантах реалізації P¹ являє собою амінозахисну групу. У деяких варіантах реалізації R¹ являє собою Cl, Br або I.

У деяких варіантах реалізації Сполука F3 і Сполука F4 переважно знаходяться в неіонізованих формах.

- 15 У деяких варіантах реалізації кислота на стадії e) являє собою водну кислоту. У деяких варіантах реалізації кислота являє собою HCl або сірчану кислоту. У деяких варіантах реалізації кислота являє собою водну HCl або водну сірчану кислоту.

У деяких варіантах здійснення реакцію Сполуки F3 проводять в дихлорметані при кімнатній температурі.

- 20 У деяких варіантах реалізації Сполуку F3 або її сіль отримують способом, що включає f) взаємодію Сполуки F2, що має формулу:



Сполука F2

- 25 або її солі з N-формілморфоліном в присутності основи з утворенням суміші; і приведення суміші в контакт з морфоліном і кислотою в присутності відновлюючого агента.

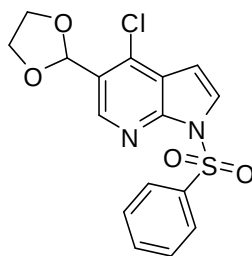
У деяких варіантах реалізації Сполука F2 і Сполука F3 знаходяться в неіонізованих формах.

- 30 У деяких варіантах реалізації основа на стадії f) являє собою диізопропіламід літію або гексаметилдисилазид літію. У деяких варіантах реалізації реакцію Сполуки F2 з основою проводять в THF при пониженої температурі. У деяких варіантах здійснення температура становить ≤ -50 °C, ≤ -60 °C або ≤ -70 °C.

У деяких варіантах реалізації відновлюючий агент на стадії f) являє собою триацетоксиборгідрид натрію, боргідрид натрію або ціаноборгідрид натрію. У деяких варіантах реалізації кислота на стадії f) являє собою оцтову кислоту. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії f) проводять при температурі навколишнього середовища.

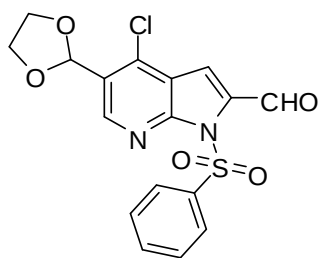
- 35 Цей винахід забезпечує спосіб отримання Сполуки 1, що включає:

а) приведення в контакт сполуки 2 формули:



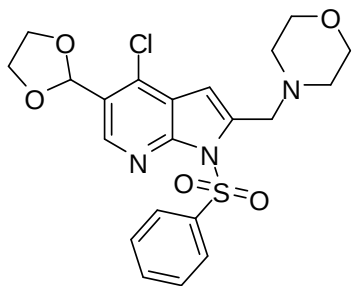
Сполука 2

- 40 з N-формілморфліном в присутності основи з утворенням сполуки 2а, що має формулу:



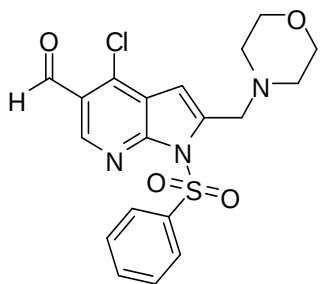
Сполука 2а;

- 5 б) взаємодію сполуки 2а з морфоліном в присутності кислоти і відновлюючого агента з утворенням сполуки 3, що має формулу:



Сполука 3;

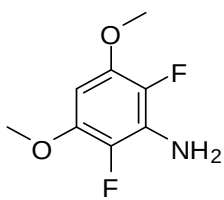
- с) перетворення сполуки 3 в сполуку 4, що має формулу:



Сполука 4;

10

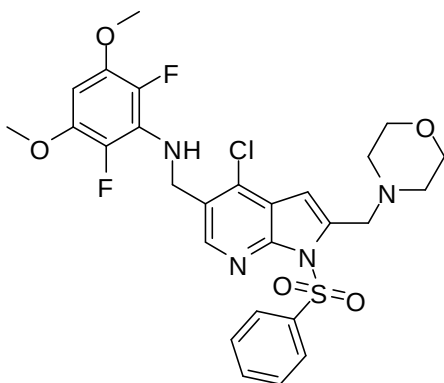
- д) взаємодію сполуки 4 зі сполукою 5, що має формулу:



Сполука 5

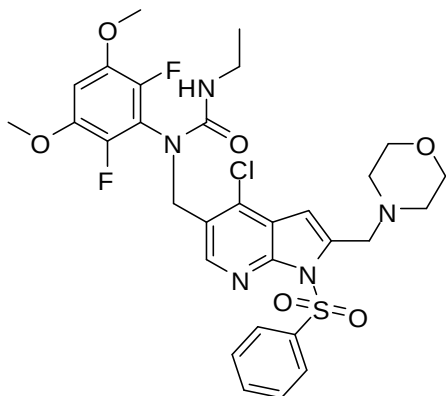
15

- в присутності кислоти Льюїса і відновлюючого агента з утворенням сполуки 6 формули:



Сполука 6;

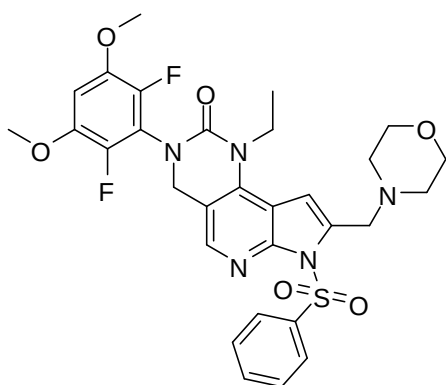
- е) взаємодію сполуки 6 з етилізоціанатом з утворенням сполуки 7, що має формулу:



Сполука 7;

f) приведення сполуки 7 в контакт з основою з утворенням сполуки 8 формули:

5



Сполука 8;

g) приведення сполуки 8 в контакт з основою з отриманням Форми І Сполуки 1.

10 У деяких варіантах реалізації спосіб додатково включає перекристалізацію Сполуки 1 в розчиннику з отриманням Форми І Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації розчинник являє собою суміш дихлорметану і метил-трет-бутилового етеру.

У деяких варіантах реалізації основа на стадії а) являє собою діізопропіламід літію.

У деяких варіантах реалізації кислота на стадії b) являє собою оцтову кислоту. У деяких варіантах реалізації відновлюючий агент на стадії b) являє собою триацетоксиборгідрид натрію.

15 У деяких варіантах реалізації кислота на стадії b) являє собою оцтову кислоту, а відновлюючий агент на стадії b) являє собою триацетоксиборгідрид натрію.

У деяких варіантах здійснення перетворення на стадії c) проводять в присутності водної хлороводневої кислоти.

У деяких варіантах реалізації кислота Льюїса на стадії d) являє собою хлортриметилсилан.

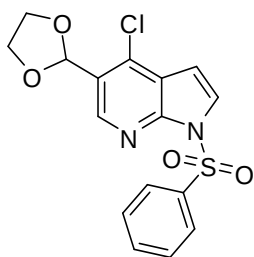
20 У деяких варіантах реалізації відновлюючий агент являє собою $\text{BH}_3\text{-THF}$. У деяких варіантах реалізації кислота Льюїса на стадії d) являє собою хлортриметилсилан, а відновлюючий агент на стадії d) являє собою $\text{BH}_3\text{-THF}$.

У деяких варіантах реалізації реакція на стадії e) додатково включає очищення Сполуки 7.

У деяких варіантах реалізації основа на стадії f) являє собою гексаметилдисилазід літію.

25 У деяких варіантах реалізації основа на стадії g) являє собою NaOH .

У цьому винаході запропонований спосіб отримання Сполуки 2, що має формулу:



Сполука 2

що включає:

а) приведення в контакт 1Н-піроло[2,3-б]піридину з окислювачем з утворенням 7-оксиду 1Н-піроло[2,3-б]піридину;

5 б) взаємодію 7-оксиду 1Н-піроло[2,3-б]піридину з хлоруючим агентом з утворенням 4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридину;

с) взаємодію 4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридину з триізопропілсилілхлоридом в присутності основи з утворенням 4-хлор-1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину;

10 д) взаємодію 4-хлор-1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину з N, N-диметилформамідом в присутності основи з утворенням 4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбальдегіду;

е) взаємодію 4-хлор-1Н-піроло[2,3-б] піридин-5-карбальдегіду з бензолсульфонілхлоридом в присутності основи з утворенням 4-хлор-1- (фенілсульфоніл)-1Н-піроло [2,3-б] піридин-5-карбальдегіду; і

15 ф) взаємодію 4-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло [2,3-б]піридин-5-карбальдегіду з етиленгліколем в присутності кислоти з утворенням сполуки 2.

У деяких варіантах реалізації окислювач на стадії а) являє собою м-хлорпероксибензойну кислоту або пероксид водню. У деяких варіантах здійснення реакцію проводять у придатному розчиннику. У деяких варіантах здійснення реакцію проводять у дихлорметані. У деяких варіантах здійснення реакцію проводять при зниженій температурі. У деяких варіантах здійснення реакцію проводили при температурі між -5-15 °С або між 0-10 °С.

20 У деяких варіантах реалізації хлоруючий агент на стадії б) являє собою метансульфонілхлорид, тіонілхлорид або N-хлорсукцинімід. У деяких варіантах здійснення реакцію проводять у придатному розчиннику. У деяких варіантах здійснення реакцію проводять у ДМФ. У деяких варіантах здійснення реакцію проводять при підвищеній температурі. У деяких варіантах здійснення реакцію проводять при ≥ 70 °С, ≥ 80 °С або ≥ 90 °С.

25 У деяких варіантах реалізації основа на стадії с) являє собою гідрид натрію. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії с) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії с) проводять в ТГФ. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії с) проводять при температурі навколишнього середовища. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії с) проводять при ≤ 30 °С або ≤ 25 °С.

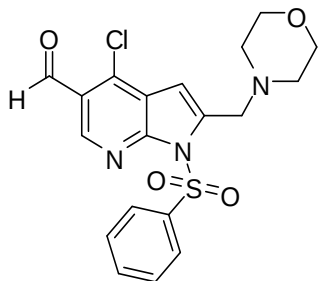
У деяких варіантах реалізації основа на стадії d) являє собою н--бутиллітій, втор-бутиллітій або трет--бутиллітій. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії d) проводять при зниженій температурі. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії d) проводять при ≤ 30 °С, ≤ 20 °С, ≤ 10 °С або ≤ 5 °С.

35 У деяких варіантах реалізації основа на стадії е) являє собою карбонат цезію. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії е) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії е) проводять в диметилформаміді. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії е) проводять при температурі ≤ 30 °С, ≤ 20 °С, ≤ 10 °С, або ≤ 5 °С. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії е) проводять у відповідному розчиннику в діапазоні температур, тобто від 0 °С до температури навколишнього середовища.

40 У деяких варіантах реалізації кислота на стадії f) являє собою п-толуенсульфову кислоту або HCl. У деяких варіантах реалізації етап f) проводять при підвищеній температурі. У деяких варіантах реалізації стадію f) проводять при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

У цьому винаході запропонований спосіб отримання Сполуки 4, що має формулу:

45



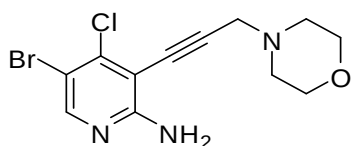
Сполука 4

що включає:

50 а) приведення в контакт 2-аміно-4-хлорпіридину з бромуючим агентом з утворенням 5-бром-4-хлорпіридин-2-аміну;

б) приведення в контакт 5-бром-4-хлорпіридин-2-аміну з йодуючим агентом з утворенням 5-бром-4-хлор-3-йодпіридин-2-аміну;

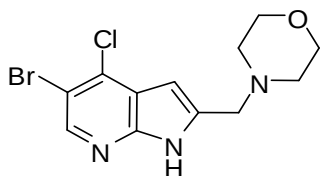
с) взаємодію 5-бром-4-хлор-3-йодпіридин-2-аміну з 4-(проп-2-ініл)морфоліном в присутності каталізатора з утворенням сполуки 9, що має формулу:



Сполука 9

5

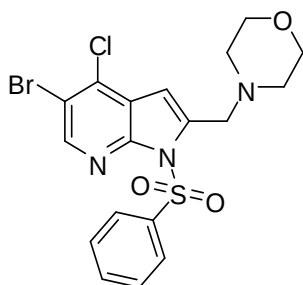
а) взаємодію Сполуки 9 з основою з утворенням Сполуки 10, що має формулу:



Сполука 10

10

б) взаємодію сполуки 10 з бензолсульфонілхлоридом в присутності основи з утворенням сполуки 11, що має формулу:



Сполука 11

15

с) приведення Сполуки 11 в контакт з агентом галогеніду алкілмагнію з утворенням суміші і додавання до суміші N, N-диметилформаміду з отриманням Сполуки 4.

У деяких варіантах реалізації бромуючий агент на стадії а) являє собою N-бромсукцинімід. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт на стадії а) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на стадії а) проводять в ацетонітрилі. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на етапі а) проводять при зниженій температурі. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на етапі а) проводять при $\leq 20^\circ\text{C}$ або $\leq 15^\circ\text{C}$. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на стадії а) проводять при температурі $10-25^\circ\text{C}$ або $15-20^\circ\text{C}$.

У деяких варіантах реалізації йодуючий агент на стадії б) являє собою йод. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт на стадії б) проводять в присутності однієї або декількох кислот. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт на стадії б) проводять в присутності сірчаної кислоти і йодною кислоти. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт на етапі б) проводять при підвищеній температурі. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт на етапі б) проводять при температурі $75-85^\circ\text{C}$ або $77-83^\circ\text{C}$.

У деяких варіантах реалізації каталізатор на стадії с) являє собою каталізатор на основі перехідного металу. У деяких варіантах реалізації каталізатор на стадії с) містить комбінацію CuI і Pd (PPh₃)₄. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії с) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії с) проводять в толуені. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії с) проводять при підвищеній температурі. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії с) проводять при $\geq 40^\circ\text{C}$, $\geq 50^\circ\text{C}$ або $\geq 60^\circ\text{C}$.

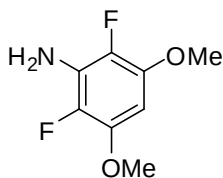
У деяких варіантах реалізації основа на етапі d) являє собою KOtBu. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії d) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії d) проводять в ТГФ. У певних варіантах реалізації реакцію на стадії d) проводять при підвищеній температурі. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії d) проводять при температурі $25-40^\circ\text{C}$ або $30-35^\circ\text{C}$.

У деяких варіантах реалізації основа на стадії е) являє собою NaNH. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії е) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії е) проводять в ТГФ. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії

е) проводять при температурі між -5-10 °С або 0-5 °С.

У деяких варіантах реалізації галогенід алкілмагнію на стадії е) являє собою хлорид ізопропілмагнію. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт на стадії ф) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт на стадії ф) проводять в ТГФ. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на стадії ф) проводять при температурі між -15-5 °С або -10-0 °С.

У цьому винаході запропонований спосіб отримання Сполуки 5, що має формулу:



Сполука 5

що включає:

а) приведення пентафторбензойної кислоти в контакт з алкіловим спиртом в присутності тіонілхлориду з утворенням метилпентафторбензоату;

б) взаємодія пентафторбензоату з бензиламіном в присутності основи з утворенням метил-4-(бензиламіно)-2,3,5,6-тетрафторбензоату;

с) приведення метил-4-(бензиламіно)-2,3,5,6-тетрафторбензоату в контакт з метоксидом натрію з утворенням суміші і додавання води до суміші з утворенням 4-(бензиламіно)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойної кислоти;

д) нагрівання 4-(бензиламіно)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойної кислоти з утворенням N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианіліну; і

е) взаємодія N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианіліну з форміатом амонію в присутності паладію на вугіллі з утворенням сполуки 5.

У деяких варіантах реалізації алкіловий спирт на стадії а) являє собою метанол. У деяких варіантах реалізації приведення в контакт на етапі а) виконується при підвищеній температурі. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на етапі а) проводять при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

У деяких варіантах реалізації основа на стадії б) являє собою третинний амін. У деяких варіантах реалізації основа на стадії б) являє собою N,N-диізопропілетиламін. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії б) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії б) проводять в N-метилпіролідіноні. У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії б) проводять при підвищеній температурі. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії б) проводять при ≥ 55 °С, ≥ 60 °С, ≥ 65 °С або ≥ 70 °С.

У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на стадії с) виконується у відповідному розчиннику. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на стадії с) виконується в метанолі. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на етапі с) виконується при підвищеній температурі. У деяких варіантах здійснення приведення в контакт на етапі с) виконується при температурі від 60 до 75 °С або 76-70 °С.

У деяких варіантах здійснення нагрівання на етапі д) здійснюється при температурі 65-95 °С, 70-90 °С або 75-85 °С. У деяких варіантах здійснення нагрівання на етапі д) виконується в чистому вигляді. У деяких варіантах здійснення нагрівання на стадії д) виконується без розчинника.

У деяких варіантах здійснення реакцію на стадії е) проводять у відповідному розчиннику. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії е) проводять в суміші етанолу і оцтової кислоти. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії е) проводять в суміші етанолу і оцтової кислоти, 6:1. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії е) проводять при підвищеній температурі. У деяких варіантах реалізації реакцію на стадії е) проводять при ≥ 40 °С, ≥ 50 °С або ≥ 60 °С.

Описані тут процеси можна спостерігати будь-яким придатним способом, відомим у цій області. Наприклад, утворення продукту можна контролювати за допомогою спектроскопічних засобів, як-от спектроскопія ядерного магнітного резонансу (наприклад, ^1H або ^{13}C), інфрачервона спектроскопія, спектрофотометрія (наприклад, УФ-видима область), мас-спектрометрія або хроматографічні методи, як-от високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) або тонкошарова хроматографія. Сполуки, отримані за допомогою реакцій, можна очищувати будь-яким придатним способом, відомим в цій області техніки. Наприклад, хроматографія (середній тиск) на відповідному адсорбенті (наприклад, силікагелі, оксиді алюмінію тощо), HPLC або препаративна тонкошарова хроматографія; дистиляція; сублімація,

розтирання або перекристалізація. Чистота сполук, як правило, визначається фізичними методами, як-от вимірювання температури плавлення (в разі твердої речовини), отримання спектра NMR або виконання розділення за допомогою HPLC. Якщо температура плавлення знижується, якщо небажані сигнали в спектрі NMR зменшуються або якщо сторонні піки на кривій HPLC видалені, можна сказати, що сполуку очищено. У деяких варіантах реалізації сполуки по суті очищені.

Отримання сполук може включати захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту та зняття захисту, а також вибір придатних захисних груп можуть бути легко визначені кваліфікованим фахівцем у цій області техніки. Хімічний склад захисних груп можна знайти, наприклад, у Wuts and Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006, яка повністю включена в цей документ шляхом посилання. Використовуваний тут термін «амінозахисна група» стосується будь-якої захисної групи для захисту амінів. Приклади амінозахисних груп включають, але не обмежуються ними, фенілсульфоніл, бензилоксикарбоніл (Cbz), 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл (Troc), 2-(триметилсиліл)етоксикарбоніл (Teoc), 2-(4-трифторметилфенілсульфоніл)етоксикарбоніл (Tsc), трет-бутоксикарбоніл (BOC), 1-адмантилоксикарбоніл (Adoc), 2-адмантилкарбоніл (2-Adoc), 2,4-диметилпент-3-ілоксикарбоніл (Doc), циклогексилоксикарбоніл (Hoc), 1,1-диметил-2,2,2-трихлоретоксикарбоніл (TcBOC), вініл, 2-хлоретил, 2-фенілсульфонілетил, аліл, бензил, 2-нітробензил, 4-нітробензил, дифеніл-4-піридилметил, N',N'-диметилгідразиніл, метоксиметил, трет-бутоксиметил (Bum), бензилоксиметил (BOM) або 2-тетрагідропіраніл (THP), три(C₁₋₄ алкіл)силіл (наприклад, три(ізопропіл)силіл), 1,1-діетоксиметил або N-півалоїлоксиметил (POM).

Реакції описаних в цьому документі способів можна проводити при відповідних температурах, які може легко визначити кваліфікований фахівець в цій області техніки. Температура реакції буде залежати, наприклад, від точок плавлення і кипіння реагентів і розчинника, якщо він присутній; термодинаміки реакції (наприклад, може знадобитися проведення сильно екзотермічних реакцій при знижених температурах); і кінетики реакції (наприклад, для створення бар'єру з високою енергією активації можуть знадобитися підвищені температури).

У деяких варіантах реалізації винаходу концентрування розчину, як описано в цьому документі, стосується розчину, об'єм якого зменшується шляхом випаровування розчинника, нагрівання розчину, впливу на розчин зниженого тиску або будь-якої їх комбінації.

В цьому контексті фраза «каталізатор на основі перехідного металу» стосується металевого каталізатора, в якому метал являє собою елемент VIII групи в періодичній таблиці (наприклад, паладієвий або нікелевий каталізатор), що придатний для каталізу реакції сполучення вуглець-вуглець. Приклади каталізаторів на основі перехідних металів включають, але не обмежуються ними, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]-фосфораніл})паладій (Pd-132), NiCl₂(dppf), і NiCl₂(dppp), де (dppf) відноситься до 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену, і (dppp) відноситься до 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану.

Приклади паладієвих каталізаторів включають, але не обмежуються ними, PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, дихлор(біс{ди-трет-бутил[4-(диметиламіно)феніл]-фосфораніл})паладію (Pd-132), паладій на вуглиці, PdCl₂, Pd(OAc)₂, PdCl₂(MeCN)₂ трис(добензиліденацетон)дипаладію(0) (Pd₂(dba)₃, 4-(ди-трет-бутилфосфіно)-N,N-диметиланілін-дихлорпаладію (2:1), Pd(dppf)Cl₂ (наприклад, Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂), і тетракіс(три(о-толіл)фосфін)паладію(0).

У деяких варіантах реалізації винаходу антирозчинник, як описано в цьому документі, відноситься до розчинника, в якому Сполука 1 менш розчинна в порівнянні з іншим розчинником або сумішшю розчинників в розчині. Наприклад, антирозчинник може включати, але не обмежуватися цим, бензол, циклогексан, пентан, гексан, гептан (наприклад, n-гептан), толуен, циклогептан, метилциклогексан, гептан, етилбензол, m-, o- або p-ксиліл, октан, індан, нонан або нафталін.

Реакції описаних тут способів можна проводити у придатних розчинниках, які можуть бути легко вибрані кваліфікованим фахівцем в області органічного синтезу. Придатні розчинники можуть бути в значній мірі нереакційноздатними по відношенню до вихідних матеріалів (реагентів), проміжних сполук або продуктів при температурах, при яких проводяться реакції, наприклад, температурах, які можуть знаходитися в діапазоні від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Ця реакція може бути здійснена в одному розчиннику або в суміші більше ніж одного розчинника. Залежно від конкретної стадії реакції можуть бути вибрані придатні розчинники для конкретної стадії реакції. У деяких варіантах реалізації винаходу реакції можна проводити за відсутності розчинника, наприклад, коли щонайменше один з реагентів являє собою рідину або газ.

Придатні розчинники можуть включати галогеновані розчинники, як-от чотирихлористий

вуглець, бромдихлорметан, дибромхлорметан, бромоформ, хлороформ, бромхлорметан, дибромметан, бутилхлорид, дихлорметан (метиленхлорид), тетрачлоретилен, трихлоретилен, 1,1,1-трихлоретан, 1,1,2-трихлоретан, 1,1-дихлоретан, 2-хлорпропан, α,α,α -трифтортолуен, 1,2-дихлоретан, 1,2-диброметан, гексафторбензол, 1,2,4-трихлорбензол, 1,2-дихлорбензол, хлорбензол, фторбензол, їхні суміші тощо.

Придатні етерні розчинники включають: диметоксиметан, тетрагідрофуран, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, фуран, тетрагідрофуран (THF), діетиловий етер, диметилловий етер етиленгліколя, діетиловий етер етиленгліколя, диметилловий етер діетиленгліколя (диглім), діетиловий етер діетиленгліколя, диметилловий етер триетиленгліколя, анізол, трет-бутилметилловий етер, їхні суміші тощо.

Придатні протонні розчинники можуть включати, в якості прикладу і без обмеження, воду, метанол, етанол, 2-нітроетанол, 2-фторетанол, 2,2,2-трифторетанол, етиленгліколь, 1-пропанол, 2-пропанол, 2-метоксіетанол, 1-бутанол, 2-бутанол, ізобутиловий спирт, трет-бутиловий спирт, 2-етоксіетанол, діетиленгліколь, 1-, 2- або 3-пентанол, неопентилловий спирт, трет-пентилловий спирт, монометилловий етер діетиленгліколя, моноетилловий етер діетиленгліколя, циклогексанол, бензилловий спирт, фенол або гліцерин.

Придатні апротонні розчинники можуть включати, в якості прикладу і без обмеження, N,N-диметилформамід (DMF), N,N-диметилацетамід (DMA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)-піримідинон (DMPU), 1,3-диметил-2-імідазолідинон (DMI), N-метилпіролідинон (NMP), формамід, N-метилацетамід, N-метилформамід, ацетонітрил, диметилсульфоксид, пропіонітрил, етилформіат, метилацетат, гексахлорацетон, ацетон, етилметилкетон, етилацетат, сульфолан, N,N-диметилпропіонамід, тетраметилсечовина, нітрометан, нітробензол або гексаметилфосфорамід.

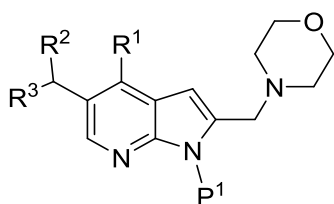
Придатні вуглеводневі розчинники включають бензол, циклогексан, пентан, гексан, толуен, циклогептан, метилциклогексан, гептан, етилбензол, м-, о- або п-ксилол, октан, індан, нонан або нафталін.

Реакції описаних тут процесів можна проводити на повітрі або в інертній атмосфері. Зазвичай реакції, що містять реагенти або продукти, які по суті реагують з повітрям, можуть бути проведені з використанням чутливих до повітря методів синтезу, які добре відомі фахівцеві в цій області.

Вирази «температура навколишнього середовища» та «кімнатна температура», як вони використовуються тут, зрозумілі в цій області й зазвичай стосуються температури, наприклад, температури реакції, яка приблизно дорівнює температурі кімнати, в якій проводиться реакція, наприклад, від близько 20 °C до близько 30 °C. Термін «підвищена температура», який використовується тут, зрозумілий в цій області техніки і зазвичай стосується температури, наприклад, температури реакції, яка вище кімнатної температури, наприклад, вище 30 °C.

Сполуки

В цьому документі запропонована сполука Формули F1:



F1

де:

P^1 являє собою амінозахисну групу;

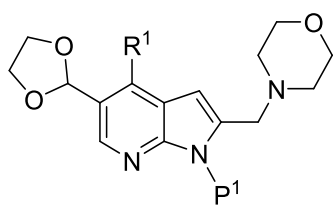
R^1 являє собою Cl, Br або I;

R^2 і R^3 , кожен незалежно, являють собою C_{1-6} алкокси; або

R^2 і R^3 , взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 1,3-діоксолан-2-іл або 1,3-діоксан-2-іл; або

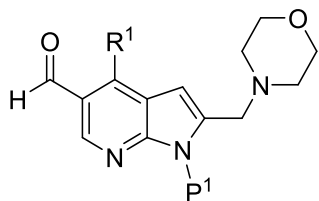
R^2 і R^3 разом утворюють оксо.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули F1 має формулу F3:



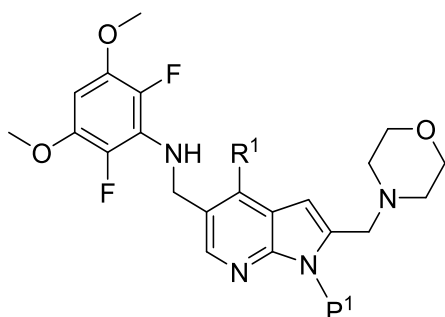
F3.

У деяких варіантах реалізації сполука Формули F1 має формулу F4:



F4.

У деяких варіантах реалізації в цьому документі передбачена сполука, що має Формулу F6:



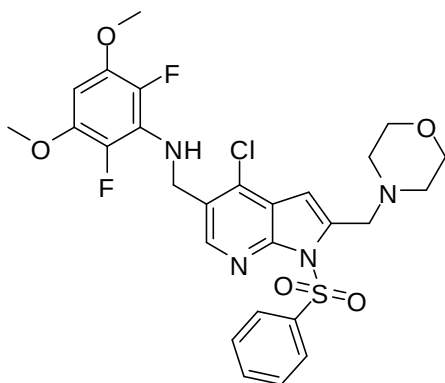
F6.

де:

P¹ являє собою амінозахисну групу;

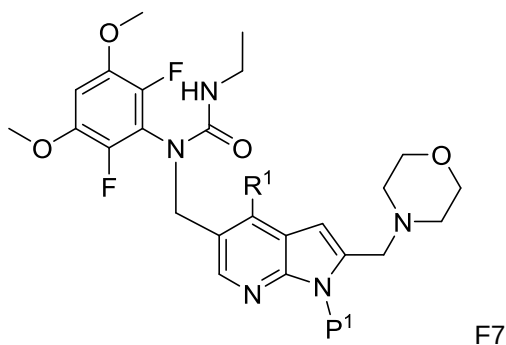
R¹ являє собою Cl, Br або I.

У деяких варіантах реалізації сполука, що має Формулу F6, являє собою Сполуку 6:



Сполука 6.

У цьому документі запропонована сполука Формули F7:

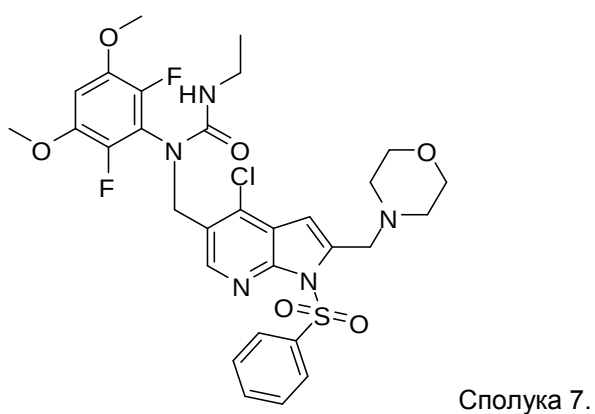


де:

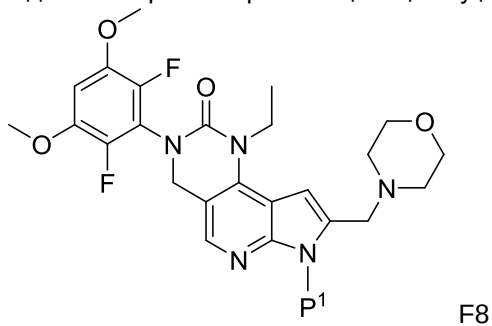
P¹ являє собою амінозахисну групу;

5 R¹ являє собою Cl, Br або I.

У деяких варіантах реалізації сполука, що має формулу F7, являє собою Сполуку 7:

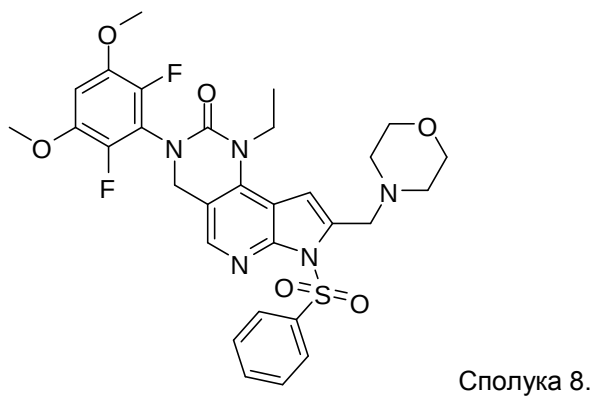


10 У деяких варіантах реалізації в цьому документі передбачено сполуку Формули F8:

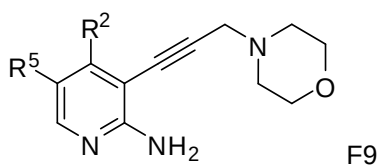


де P¹ являє собою амінозахисну групу;

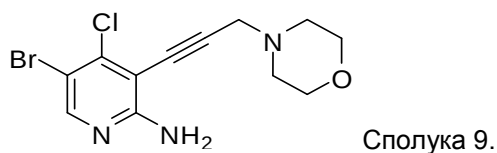
15 У деяких варіантах реалізації сполука Формули F8 являє собою Сполуку 8:



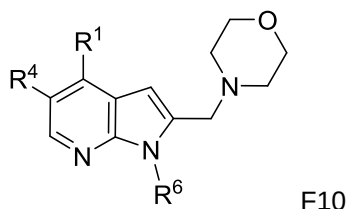
У деяких варіантах реалізації в цьому документі передбачено сполуку Формули F9:



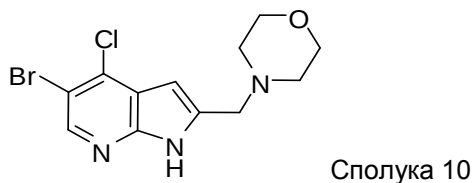
- 5 де R^2 і R^5 кожен незалежно являють собою Br, Cl або I.
У деяких варіантах реалізації сполука Формули F9 являє собою сполуку 9:



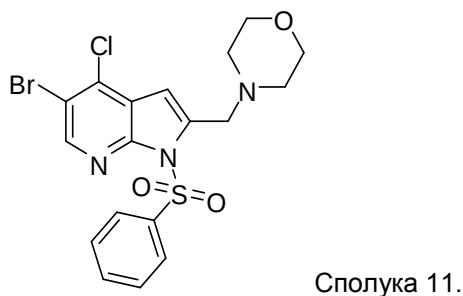
- 10 У деяких варіантах реалізації в цьому документі передбачено сполуку Формули F10:



- 15 де R^1 і R^4 кожен незалежно являють собою Br, Cl або I; і
 R^6 являє собою H або бензолсульфоніл.
У деяких варіантах реалізації сполука, що має Формулу F10, являє собою Сполуку 10:



- 20 У деяких варіантах реалізації сполука, що має Формулу F10, являє собою Сполуку 11:



Способи застосування

- 25 Сполука 1 або її тверді форми, описані в цьому документі, можуть інгібувати активність ферменту FGFR. Наприклад, Сполуку 1 можна використовувати для інгібування активності ферменту FGFR в клітині або у індивідуума чи пацієнта, який потребує інгібування ферменту, шляхом введення інгібуючої кількості Сполуки 1 в клітину, індивідууму або пацієнту.

- 30 В якості інгібіторів FGFR Сполука 1 корисна при лікуванні різних захворювань, пов'язаних з аномальною експресією або активністю ферменту FGFR або лігандів FGFR. Сполуки, які інгібують FGFR, будуть придатні для надання засобу запобігання зростанню або індукції апоптозу в пухлинах, зокрема шляхом інгібування ангіогенезу. Отже, очікується, що Сполука 1 виявиться корисною для лікування або профілактики проліферативних порушень, як-от рак.

Зокрема, пухлини з активуючими мутантами рецепторних тирозинкіназ або збільшуючою регуляцією рецепторних тирозинкіназ можуть бути особливо чутливими до інгібіторів.

У деяких варіантах реалізації опис забезпечує спосіб лікування опосередкованого FGFR розладу у пацієнта, що потребує цього, що включає стадію введення зазначеному пацієнтові

5 Сполуки 1 або її фармацевтично прийнятної композиції.

Наприклад, Сполука 1 або її тверді форми, застосовні при лікуванні раку. Приклади ракових захворювань включають в себе рак сечового міхура, рак грудей (наприклад, гормон R-позитивний, потрібний негативний), рак шийки матки, колоректальний рак, рак тонкої кишки, рак товстої кишки, рак прямої кишки, рак заднього проходу, рак ендометрію, рак шлунка (наприклад, стромальні пухлини шлунково-кишкового тракту), рак голови та шиї (наприклад, рак гортані, гіпофаринкса, носоглотки, ротоглотки, губ та рота, плоскоклітинний рак голови та шиї), рак нирок (наприклад, нирково-клітинна карцинома, уротеліальна карцинома, саркома, пухлина Вільямса), рак печінки (наприклад, гепатоцелюлярна карцинома, холангіоцелюлярна карцинома, ангіосаркома печінки, гепатобластома), рак легень (наприклад, аденокарцинома, дрібноклітинний рак легені або недрібноклітинний карциноми легень, парноклітинна та непарноклітинна карцинома, бронхіальна карцинома, бронхіальна аденома, плевролегенева бластома), рак яєчників, рак простати, рак яєчок, рак матки, рак вульви, рак стравоходу, рак жовчного міхура, рак підшлункової залози (наприклад, карцинома екзокринної частини підшлункової залози), рак шлунка, рак щитовидної залози, рак паращитовидної залози, нейроендокринний рак (наприклад, феохромоцитома, рак клітин Меркеля, нейроендокринна карцинома), рак шкіри (наприклад, плоскоклітинний рак, саркома Капоші, рак шкіри клітин Меркеля) та рак головного мозку (наприклад, астроцитома, медулобластома, епендимома, нейроектодермальні пухлини, пухлини епіфіза).

Додаткові приклади ракових захворювань включають в себе злоякісні гемопоетичні захворювання, як-от лейкоз або лімфома, множинна міелома, хронічна лімфоцитарна лімфома, Т-клітинний лейкоз дорослих, В-клітинна лімфома, шкірна Т-клітинна лімфома, гострий мієлогенний лейкоз, лімфома Ходжкіна або неходжкінська мієлопластична лімфома, мієлопроліферативні новоутворення (наприклад, мієлопроліферативний синдром 8p11, справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія і первинний мієлофіброз), мієлодиспластичний синдром, хронічний еозинофільний лейкоз, макроглобулінемія Вальденстрема, волосатоклітинна лімфома, хронічна мієлогенна лімфома, гостра лімфобластна лімфома, СНІД-асоційовані лімфоми та лімфома Беркітта.

У деяких варіантах реалізації в цьому документі надається спосіб лікування мієлоїдних/лімфоїдних новоутворень у пацієнта, що потребує цього. В деяких варіантах реалізації мієлоїдні/лімфоїдні новоутворення являють собою мієлопроліферативний синдром 8p11. Використовуваний тут термін «мієлопроліферативний синдром 8p11» (EMS) призначений для позначення мієлоїдних/лімфоїдних новоутворень, асоційованих з еозинофілією й аномаліями FGFR1 або мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями (MLN) з перебудовою FGFR1. Мієлопроліферативний синдром 8p11 розглядається в Jackson, Courtney C., et.al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476. Визначальною особливістю EMS є наявність транслокації з участю гена FGFR1, розташованого в локусі хромосоми 8p11, і в EMS було ідентифіковано принаймні 10 додаткових транслокацій і 1 вставка, кожна з яких порушує FGFR1 і створює нові гени злиття з різними партнерами. Див. Jackson, Courtney C., et.al. Human Pathology, 2010, 41, 461-476.

У деяких варіантах реалізації мієлоїдне/лімфоїдне новоутворення характеризується генетичною зміною FGF/FGFR. У деяких варіантах реалізації мієлоїдне/лімфоїдне новоутворення проявляє злиття FGFR1. Злиття FGFR1 може бути транслокацією, інтерстиціальною делецією або хромосомною інверсією. У деяких варіантах реалізації злиття FGFR1 являє собою транслокацію FGFR1. У деяких варіантах реалізації мієлоїдне/лімфоїдне новоутворення демонструє транслокацію 8p11. У деяких варіантах реалізації транслокація 8p11 пов'язана з активацією FGFR1. У деяких варіантах реалізації мієлоїдне/лімфоїдне новоутворення проявляє зміни FGF/FGFR, відмінні від транслокацій FGFR1. У деяких варіантах реалізації у пацієнта не вдалося щонайменше одне попереднє лікування мієлоїдних/лімфоїдних новоутворень (наприклад, мієлопроліферативного синдрому 8p11). У деяких варіантах реалізації попереднє лікування являє собою хірургічне втручання або променеву терапію. У деяких варіантах реалізації у пацієнта в анамнезі є гепатит. У деяких варіантах реалізації винаходу гепатит являє собою хронічний гепатит В або гепатит С. У деяких варіантах реалізації винаходу у пацієнта немає гепатиту в анамнезі.

У певних варіантах реалізації в цьому документі передбачено спосіб лікування раку, що включає введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості Сполуки 1 або її твердої форми. У деяких варіантах реалізації рак вибраний з раку сечового міхура, раку

грудей, раку шийки матки, раку тонкої кишки, колоректального раку, раку ендометрію, раку шлунка, раку голови і шиї, раку нирки, раку печінки, раку легень, раку яєчників, раку простати, раку яєчок, раку матки, раку вульви, раку стравоходу, раку жовчного міхура, раку підшлункової залози, раку щитовидної залози, раку шкіри, раку мозку, лейкозу, множинної мієломи, хронічної

лімфоцитарної лімфоми, Т-клітинного лейкозу дорослих, В-клітинної лімфоми, гострого мієлогенного лейкозу, лімфоми Ходжкіна або неходжкінської лімфоми, макроглобулінемії Вальденстрема, мієлопроліферативного новоутворення, хронічної мієлогенної лімфоми, гострої лімфобластної лімфоми, Т лімфобластної лімфоми, волосатоклітинної лімфоми, лімфоми Беркїтта, гліобластоми, меланоми, рабдоміосаркоми, лімфосаркоми та остеосаркоми.

У деяких варіантах реалізації рак являє собою рак сечового міхура (наприклад, уротеліальну карциному, плоскоклітинну карциному, аденокарциному).

У деяких варіантах реалізації рак печінки являє собою холангіоцелюлярну карциному (наприклад, внутрішньопечінкову, хілярну або перихілярну, дистальну позапечінкову). У контексті цього опису холангіоклітинна карцинома аналогічна холангіокарциномі або раку жовчних проток. У деяких варіантах реалізації холангіокарцинома являє собою поширену або метастатичну холангіокарциному. У деяких варіантах реалізації холангіокарцинома неоперабельна. У деяких варіантах реалізації холангіокарцинома є внутрішньопечінковою. У деяких варіантах реалізації холангіокарцинома є позапечінковою. У деяких варіантах реалізації холангіокарцинома проявляє злиття тирозинкінази FGFR2, які визначають певний молекулярний підтип, як описано у Arai, Yasuhito, et. al. Hepatology, 2014, 59, 1427-1434. У деяких варіантах реалізації холангіокарцинома характеризується пухлинами, генетично зміненими FGF/FGFR. У деяких варіантах реалізації пухлини демонструють злиття FGFR2. Злиття FGFR2 може бути транслокацією, інтерстиціальною делецією або хромосомною інверсією. У деяких варіантах реалізації злиття FGFR2 являє собою транслокацію FGFR2. Транслокації FGFR2 можуть бути обрані з групи, що включає, але не обмежується ними, FGFR2-BICC1, FGFR2-ANCL1, FGFR2-MACF1, FGFR2 перебудову інтрона 17. У деяких варіантах реалізації пухлина демонструє зміни FGF/FGFR, відмінні від транслокацій FGFR2. У деяких варіантах реалізації холангіокарцинома не демонструє пухлини, генетично змінені FGF/FGFR.

Інші види раку, які можна лікувати Сполукою 1 або її твердими формами, включають пухлини ока, гліобластоми, меланому, рабдосаркому, лімфосаркому, лейоміосаркому, уротеліальну карциному (наприклад, сечоводу, уретри, сечового міхура, сечовипускального каналу) і остеосаркому.

Сполука 1 або її тверді форми також можуть бути корисні для інгібування метастаз пухлини.

У деяких варіантах реалізації сполука 1 або її тверді форми, як описано в цьому документі, можна використовувати для лікування хвороби Альцгеймера, ВІЛ або туберкульозу.

Крім онкогенних новоутворень, сполуки за цим винаходом можуть бути корисні при лікуванні захворювань скелета і хондроцитів, включаючи, крім іншого, ахрондроплазію, гіпохондроплазію, карликовість, танатофорну дисплазію (TD) (клінічні форми TD I і TD II), синдром Аперта, синдром Крузона, синдром Джексона-Вейса, синдром спірального кутіса Біра-Стівенсона, синдром Пфайфера і синдроми краніосиностозу.

Сполуки, представлені в цьому документі, можуть бути додатково корисні при лікуванні фіброзних захворювань, як-от симптоми або розлади, які характеризуються фіброзом. Приклади фіброзних захворювань включають цироз печінки, гломерулонефрит, легеневий фіброз, системний фіброз, ревматоїдний артрит і загоснення ран.

У деяких варіантах реалізації сполуки, представлені в цьому документі, можуть бути використані для лікування гіпофосфатемічного розладу, як-от, наприклад, Х-пов'язаний гіпофосфатемічний рахіт, аутомно-рецесивний гіпофосфатемічний рахіт і аутомно-домінантний гіпофосфатемічний рахіт або індукована пухлиною остеромалія.

У деяких варіантах реалізації в цьому документі надається спосіб збільшення виживання або виживання без прогресування захворювання у пацієнта, який включає введення пацієнту сполуки, представленої в цьому документі. У деяких варіантах реалізації у пацієнта рак. У деяких варіантах реалізації у пацієнта є описане тут захворювання або розлад. У деяких варіантах реалізації у пацієнта холангіокарцинома. У деяких варіантах реалізації в цьому документі надається спосіб збільшення виживаності або виживаності без прогресування у пацієнта, у якого є холангіокарцинома, при цьому холангіокарцинома характеризується злиттям FGFR2, що включає введення пацієнту сполуки, представленої в цьому документі. В цьому контексті виживаність без прогресування стосується тривалості часу протягом і після лікування солідної пухлини, протягом якого пацієнт живе з цим захворюванням, але його стан не погіршується. Виживаність без прогресування може стосуватися тривалості часу від першого

введення сполуки до настання смерті або прогресування захворювання. Прогресування захворювання можна визначити за допомогою RECIST v. 1.1 (Критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах), які оцінюються незалежним централізованим комітетом радіологічної експертизи. У деяких варіантах реалізації введення сполуки призводить до виживаності без прогресування захворювання, що перевищує близько 1 місяць, близько 2 місяці, близько 3 місяці, близько 4 місяці, близько 5 місяців, близько 6 місяців, близько 8 місяців, близько 9 місяців, близько 12 місяців, близько 16 місяців або близько 24 місяців. У деяких варіантах реалізації введення сполуки призводить до виживаності без прогресування захворювання, що складає щонайменше близько 1 місяць, близько 2 місяці, близько 3 місяці, близько 4 місяці, близько 5 місяців, близько 6 місяців, близько 8 місяців, близько 9 місяців або близько 12 місяців; і менш ніж близько 24 місяці, близько 16 місяців, близько 12 місяців, близько 9 місяців, близько 8 місяців, близько 6 місяців, близько 5 місяців, близько 4 місяці, близько 3 місяці або близько 2 місяці. У деяких варіантах реалізації введення сполуки призводить до збільшення виживаності без прогресування захворювання, що складає щонайменше близько 1 місяць, близько 2 місяці, близько 3 місяці, близько 4 місяці, близько 5 місяців, близько 6 місяців, близько 8 місяців, близько 9 місяців або близько 12 місяців; і менш ніж близько 24 місяці, близько 16 місяців, близько 12 місяців, близько 9 місяців, близько 8 місяців, близько 6 місяців, близько 5 місяців, близько 4 місяці, близько 3 місяці або близько 2 місяці.

Використовуваний тут термін «клітина» призначений для позначення клітини, яка знаходиться *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*. У деяких варіантах реалізації клітина *ex vivo* може бути частиною зразка тканини, вирізаного з організму, як-от ссавець. У деяких варіантах здійснення клітина *in vitro* може бути клітиною в культурі клітин. У деяких варіантах здійснення клітина *in vivo* являє собою клітину, яка живе в організмі, як-от ссавець.

Використовуваний тут термін «приведення в контакт» стосується об'єднання зазначених фрагментів в системі *in vitro* або системі *in vivo*. Наприклад, «приведення в контакт» ферменту FGFR з описаною тут сполукою (наприклад, Сполукою 1) включає введення сполуки, описаної в цьому документі, індивіду або пацієнтові, як-от людина, що має FGFR, а також, наприклад, введення сполуки, описаної в цьому документі (наприклад, Сполуки 1), в зразок, що містить клітинний або очищений препарат, що містить фермент FGFR.

Використовувані тут терміни «індивідуум» або «пацієнт», що використовуються взаємозамінно, стосуються будь-якої тварини, зокрема, ссавців, переважно мишей, пацюків, інших гризунів, кроликів, собак, кішок, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів, і найбільш переважно людей.

У контексті цього опису фраза «терапевтично ефективна кількість» стосується кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, як-от кількість будь-якої з її твердих форм або солей, розкритих в цьому документі, що викликає біологічну або лікарську відповідь в тканині, системі, тварині, пацієнті або людині, якої потребує дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист. Відповідна «ефективна» кількість в будь-якому індивідуальному випадку може бути визначена з використанням методів, відомих фахівцям в цій області.

Фраза «фармацевтично прийнятний» використовується в цьому документі для позначення тих сполук, матеріалів, композицій та/або дозованих форм, які, в рамках раціонального медичного судження, придатні для використання в контакт з тканинами людей і тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції, імуногенності або іншої проблеми або ускладнення, пропорційних розумному співвідношенню користі/ризiku.

Фраза «фармацевтично прийнятний носій або наповнювач» у контексті цього документа означає фармацевтично прийнятний матеріал, композицію або носій, як-от рідкий або твердий наповнювач, розчинник або інкапсулюючий матеріал. Наповнювачі або носії, як правило, безпечні, нетоксичні і не є небажаними з біологічної чи іншої точки зору і включають наповнювачі або носії, які прийнятні для ветеринарного використання, а також для використання у фармацевтиці. В одному варіанті кожен компонент є «фармацевтично прийнятним», як визначено тут. Див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Використовуваний тут термін «лікування» або «терапія» стосується пригнічення захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або розладу у пацієнта, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто, зупинку подальшого розвитку патології та/або симптоматології); або полегшення захворювання;

наприклад, полегшення захворювання, стану або розладу у пацієнта, який відчуває або демонструє патологію або симптоматику захворювання, стану або розладу (тобто, зміну патології та/або симптоматології), як-от зменшення тяжкості захворювання.

Зрозуміло, що певні ознаки винаходу, які для ясності описані в контексті окремих варіантів здійснення, також можуть бути надані в комбінації в одному варіанті (в той час як варіанти здійснення призначені для об'єднання, як якщо б були записані в множинно залежній формі). Навпаки, різні ознаки винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанту здійснення, також можуть бути надані окремо або в будь-якій придатній субкомбінації.

Комбінована терапія

Один або декілька додаткових фармацевтичних агентів або методів лікування, як-от, наприклад, противірусні агенти, хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти, підсилювачі імунної системи, імунодепресанти, радіація, протипухлинні та противірусні вакцини, цитокінова терапія (наприклад, IL2, GM-CSF тощо), і/або інгібітори тирозинкінази можна використовувати в комбінації зі Сполукою 1 для лікування пов'язаних з FGFR захворювань, порушень або станів або захворювань або станів, як описано в цьому документі. Агенти можна комбінувати з цими сполуками в одній лікарській формі, або агенти можна вводити одночасно або послідовно у вигляді окремих дозованих форм.

Сполука 1 або її тверді форми, як описано в цьому документі, можна використовувати в комбінації з одним або декількома іншими інгібіторами кінази для лікування захворювань, як-от рак, на які впливають множинні шляхи передачі сигналів. Наприклад, комбінація може включати один або декілька інгібіторів наступних кіназ для лікування раку: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-кіназа, фосфорилаза кіназа, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK та B-Raf. Крім того, тверді форми інгібітора FGFR, описані тут, можна комбінувати з інгібіторами кіназ, пов'язаних з сигнальним шляхом PIK3/Akt/mTOR, як-от PI3K, Akt (включаючи Akt1, Akt2 і Akt3) і кінази mTOR.

У деяких варіантах реалізації Сполука 1 або її тверді форми, як описано в цьому документі, можна використовувати в комбінації з одним або декількома інгібіторами рецепторів ферменту або білка, як-от HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2 і DCLK1 для лікування захворювань і розладів. Приклади захворювань і порушень включають рак, інфекцію, запалення і нейродегенеративні порушення.

У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 або її тверді форми, як описано в цьому документі, можна використовувати в комбінації з терапевтичним агентом, націленим на епігенетичний регулятор. Приклади епігенетичних регуляторів включають інгібітори бромодоменів, гістонові лізинметилтрансферази, гістонові аргінінметилтрансферази, гістонові деметилази, гістонові деацетилази, гістонові ацетилази і ДНК-метилтрансферази. Інгібітори гістондеацетилази включають, наприклад, вориностат.

Для лікування раку та інших проліферативних захворювань Сполуку 1 або її тверді форми, як описано в цьому документі, можна використовувати в комбінації з цільовими видами терапії, включаючи інгібітори кінази JAK (Руксолітиніб, додатковий JAK1/2 і JAK1-селективний, барицитиніб або INCB39110), інгібітори кінази Pim (наприклад, INCB53914), інгібітори кінази PI3, включаючи селективні PI3K-дельта і інгібітори PI3K широкого спектра дії (наприклад, INCB50465 і INCB54707), інгібітори PI3K-гамма, як-от селективні інгібітори PI3K-гамма, інгібітори MEK, інгібітори CSF1R, інгібітори тирозинкіназ рецептора TAM (Tyro-3, Axl і Mer; наприклад, INCB81776), інгібітори ангиогенезу, інгібітори рецепторів інтерлейкіну, інгібітори циклін-залежних кіназ, інгібітори BRAF, інгібітори mTOR, інгібітори протеасом (Бортесоміб, Карфілзоміб), інгібітори HDAC (панобіностат, вориностат), інгібітори ДНК-метилтрансферази, дексаметазон, бромометилінгібітори екстратермінальних членів сімейства (наприклад, інгібітори бромодому або інгібітори BET, як-от INCB54329 або INCB57643), інгібітори LSD1 (наприклад, INCB59872 або INCB60003), інгібітори аргінази (наприклад, INCB1158), інгібітори індоламін-2,3-діоксигенази (наприклад, епакадостат, NLG919 або BMS-986205) й інгібітори PARP (наприклад, олапариб або рупапариб).

Для лікування раку та інших проліферативних захворювань Сполуку 1 або її тверді форми, як описано в цьому документі, можна використовувати в комбінації з хіміотерапевтичними агентами, агоністами або антагоністами ядерних рецепторів або іншими антипроліферативними агентами. Сполуку 1 або її тверді форми також можна використовувати в комбінації з медичною терапією, як-от хірургія або променева терапія, наприклад, гамма-випромінювання, нейтронно-променева терапія, електронно-променева терапія, протонна терапія, брахітерапія та системні

радіоактивні ізопои. Приклади придатних хіміотерапевтичних агентів включають будь-який з наведених: абарелікс, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиніоїн, алопуринол, альтретамін, анастрозол, триоксид миш'яку, аспарагіназа, азацитидин, барицитиніб, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеоміцин, бортезомбі, бортезоміб, бусульфан для внутрішньовенного введення, бусульфан перорально, калустерон, капецитабін, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, клофарабін, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиномицин, далтепарин натрію, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, денілейкін, денілейкін дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубіцин, дромостанолону пропіонат, екулізумаб, епірубіцин, ерлотиніб, естрамустин, етопозид фосфат, етопозид, екземестан, фентанілцитрат, філграстим, флоксуридин, флударабін, фторурацил, фулвестрант, гефітиніб, гемцитабін, гемтузумаб озогаміцин, гозереліну ацетат, гістреліну ацетат, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, мезилат іматинібу, інтерферон альфа 2а, іринотекан, лапатинібу дитозилат, леналідомід, летрозол, лейковорин, лейпроліду ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамін, мегестролу ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, мітоміцин С, мітотан, мітоксантрон, нандролон фенпропіонат, неларабін, нірапариб, нофетумомаб, олапариб, оксаліплатин, паклітаксел, памідронат, панобіностат, панітумумаб, пегаспаргаз, пегфілграстим, пеметрексед динатрію, пентостатин, піоброман, плікаміцин, прокарбазин, акрихін, расбуриказа, ритуксимаб, рукапариб, руксолітиніб, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, сунітинібу малеат, тамоксифен, темозоломід, теніпозид, тестолактон, талідомід, тіогуанін, тіотепа, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноїн, урацилова гірчиця, валрубіцин, вінбластин, вінкрисдин, вінорелбін, вориностат, велипариб, талазопариб і золедронат.

У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 або її тверді форми, як описано в цьому документі, можна використовувати в комбінації з інгібіторами імунних контрольних точок. Типові інгібітори імунних контрольних точок включають інгібітори проти молекул імунних контрольних точок, як-от CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K дельта, PI3K гамма, TAM, аргіназа, CD137 (також відомий як 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (наприклад, INCAGN2385), TIM3 (наприклад, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 і PD-L2. У деяких варіантах здійснення молекула імунної контрольної точки являє собою молекулу стимулюючої контрольної точки, вибрану з CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (наприклад, INCAGN1949), GITR (наприклад, INCAGN1876) і CD137. У деяких варіантах реалізації молекула імунної контрольної точки являє собою молекулу інгібіторної контрольної точки, вибрану з A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3 і VISTA. У деяких варіантах реалізації сполуки, представлені в цьому документі, можна використовувати в комбінації з одним або декількома агентами, вибраними з інгібіторів KIR, інгібіторів TIGIT, інгібіторів LAIR1, інгібіторів CD160, інгібіторів 2B4 та інгібіторів TGFR.

У деяких варіантах реалізації інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою антитіло проти PD1, антитіло проти PD-L1 або антитіло проти CTLA-4.

У деяких варіантах реалізації інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою низькомолекулярний інгібітор PD-L1. У деяких варіантах реалізації низькомолекулярний інгібітор PD-L1 має IC50 менше 1 мкМ, менше 100 нМ, менше 10 нМ або менше 1 нМ в аналізі PD-L1, описаному в патентних публікаціях США № US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253 і US 20180016260, кожна з яких повністю включена шляхом посилання для всіх цілей.

У деяких варіантах реалізації інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-1, наприклад, моноклональне антитіло проти PD-1. У деяких варіантах реалізації моноклональне антитіло проти PD-1 являє собою MGA012, ніволумаб, пембролізумаб (також відомий як MK-3475), піділізумаб, SHR-1210, PDR001, іпілумімаб або AMP-224. У деяких варіантах реалізації моноклональне антитіло проти PD-1 являє собою ніволумаб або пембролізумаб. У деяких варіантах реалізації антитіло проти PD1 являє собою ніволумаб. У деяких варіантах реалізації антитіло проти PD1 являє собою пембролізумаб. У деяких варіантах реалізації моноклональне антитіло проти PD-1 являє собою MGA012. У деяких варіантах реалізації антитіло проти PD1 являє собою SHR-1210. Інші протиракові засоби включають терапевтичні антитіла, як-от 4-1BB (наприклад, урелумаб, утомілумаб).

У деяких варіантах реалізації інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор PD-L1, наприклад, моноклональне антитіло проти PD-L1. У деяких варіантах реалізації моноклональне антитіло проти PD-L1 являє собою BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (також відомий як RG7446) або MSB0010718C. У деяких варіантах реалізації моноклональне антитіло проти PD-L1 являє собою MPDL3280A або MEDI4736. У деяких варіантах реалізації інгібітор PD-L1 являє собою INCB086550.

У деяких варіантах реалізації інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор CTLA-4, наприклад, антитіло проти CTLA-4. У деяких варіантах реалізації антитіло проти CTLA-4 являє собою іпілімумаб.

У деяких варіантах реалізації інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор LAG3, наприклад, антитіло проти LAG3. У деяких варіантах реалізації антитіло проти LAG3 являє собою BMS-986016 або LAG525.

У деяких варіантах реалізації інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор GITR, наприклад, антитіло проти GITR. У деяких варіантах реалізації антитіло проти GITR являє собою TRX518 або MK-4166.

У деяких варіантах реалізації інгібітор молекули імунної контрольної точки являє собою інгібітор OX40, наприклад, антитіло проти OX40 або злитий білок OX40L. У деяких варіантах реалізації антитіло проти OX40 являє собою MEDI0562. У деяких варіантах здійснення злитий білок OX40L являє собою MEDI6383.

У деяких варіантах реалізації солі Сполуки 1, як описано в цьому документі, можна використовувати в комбінації з одним або декількома агентами для лікування таких захворювань, як рак. У деяких варіантах реалізації агент являє собою алкілюючий агент, інгібітор протеасом, кортикостероїд або імуномодулюючий засіб. Приклади алкілюючого агенту включають циклофосфамід (CY), мелфалан (MEL) і бендамустин. У деяких варіантах реалізації інгібітор протеасом являє собою карфілзоміб. У деяких варіантах реалізації кортикостероїд являє собою дексаметазон (DEX). У деяких варіантах реалізації імуномодулюючий агент являє собою леналідомід (LEN) або помалідомід (POM).

Придатні протівірусні агенти, призначені для використання в комбінації зі Сполукою 1, можуть включати нуклеозидні та нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (NRTI), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI), інгібітори протеази та інші протівірусні препарати.

Приклади придатних NRTI включають в себе зидовудин (AZT); диданозин (ddI); залцитабін (ddC); ставудин (d4T); ламівудин (3TC); абакавір (1592U89); адефовір дипівоксил [біс(POM)-PMEA]; лобукавір (BMS-180194); BCH-10652; емтрицитабін [(-)-FTC]; бета-L-FD4 (також відомий як бета-L-D4C та бета-L-2',3'-диклеокси-5-фторцитиден); DAPD, ((-)-бета-D-2,6,-діамінопуридіоксолан) та лоденозин (FddA). Типові придатні NNRTI включають невірапін (BI-RG-587); делавірадин (BHAP, U-90152); ефавіренс (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(етоксиметил)-5-(1-метилетил)-6-(фенілметил)-(2,4(1H,3H)-піримідиндіон) та (+)-каланолід А (NSC-675451) і В. Типові придатні інгібітори протеази включають саквінавір (Ro 31-8959); ритонавір (ABT-538); індинавір (MK-639); нелфнавір (AG-1343); ампренавір (141W94); лазинавір (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378 і AG-1 549. Інші протівірусні агенти включають гідроксисечовину, рибавірин, IL-2, IL-12, пентафузид і Yissum Project № 11607.

Відповідні агенти для використання в комбінації зі Сполукою 1 для лікування раку включають хімотерапевтичні агенти, цільові методи лікування раку, імунотерапію або променевою терапію. Сполука 1 може бути ефективною в комбінації з антигормональними засобами для лікування раку грудей та інших пухлин. Придатними прикладами є антиестрогенні агенти, включаючи, але не обмежуючись ними, тамоксифен і тореміфен, інгібітори ароматази, включаючи, але не обмежуючись ними, летрозол, анастрозол і екземестан, адренкортикостероїди (наприклад, преднізон), прогестини (наприклад, мегастролю ацетат) та антагоністи рецепторів естрогену (наприклад, фулвестрант). Придатні антигормональні агенти, які застосовуються для лікування раку простати та інших видів раку, також можна комбінувати зі Сполукою 1. До них належать антиандрогени, включаючи, але не обмежуючись цим, флутамід, бікалутамід і нілутамід, аналоги гормону, вивільняючого лютеїнізуючий гормон (LHRH), що включають лейпролід, гозерелін, трипторелін і гістрелін, антагоністи LHRH (наприклад, дегарелікс), блокатори рецепторів андрогенів (наприклад, ензалутамід) і агенти, які інгібують продукування андрогенів (наприклад, абіратерон).

Сполуку 1 можна комбінувати з іншими агентами проти кіназ мембранних рецепторів або послідовно з ними, особливо для пацієнтів, у яких розвинулася первинна або набута стійкість до цільової терапії. Ці терапевтичні агенти включають інгібітори або антитіла проти EGFR, Her2, VEGFR c-Met, RET, IGFR1 або Flt-3 і проти пов'язаних з раком злитих протеїнкіназ, як-от Bcr-Abl і EML4-Alk. Інгібітори проти EGFR включають гефітініб і ерлотиніб, а інгібітори проти EGFR/Her2 включають, але не обмежуються ними, дакомітініб, афатиніб, лапітініб і нератиніб. Антитіла проти EGFR включають, але не обмежуються ними, цетуксимаб, панітумумаб і нецитумумаб. Інгібітори c-Met можуть використовуватися в комбінації з інгібіторами FGFR. До них належать онартумзумаб, тивантініб і INC-280. Агенти проти Abl (або Bcr-Abl) включають імаїніб, дазатиніб, нілотиніб та понатиніб, а агенти проти Alk (або EML4-ALK) включають

кризотиніб.

Інгібітори ангіогенезу можуть бути ефективними при деяких пухлинах в комбінації з інгібіторами FGFR. До них належать антитіла проти VEGF або VEGFR або інгібітори кіназ VEGFR. Антитіла або інші терапевтичні білки проти VEGF включають бевацизумаб і

афліберцепт. Інгібітори кіназ VEGFR та інші інгібітори проти ангіогенезу включають, але не обмежуються ними, сунітиніб, сорафеніб, акситиніб, цедираніб, пазопаніб, регорафеніб, бриваніб і вандетаніб.

Активация внутрішньоклітинних сигнальних шляхів часто зустрічається при раку, і агенти, націлені на компоненти цих шляхів, комбінуються з націленими на рецептори агентами для підвищення ефективності і зниження стійкості. Приклади агентів, які можна комбінувати зі

Сполукою 1, включають інгібітори шляху PI3K-AKT-mTOR, інгібітори шляху Raf-MAPK, інгібітори шляху JAK-STAT та інгібітори білкових шаперонів і прогресування клітинного циклу. Агенти проти кінази PI3 включають, але не обмежуються ними, топіларалісіб, ідеалалісіб, бупарлісіб. Інгібітори mTOR, як-от рапаміцин, сиролімум, темсиролімум і еверолімум, можна комбінувати з інгібіторами FGFR. Інші придатні приклади включають, але не обмежуються ними, вемурафеніб та дабрафеніб (інгібітори Raf) та траметиніб, селуметиніб та GDC-0973 (інгібітори MEK). Інгібітори однієї або більше JAK (наприклад, руксолітиніб, барицитиніб, тофацитиніб), Hsp90 (наприклад, танеспіміцин), циклінзалежні кінази (наприклад, палбоцикліб), HDAC (наприклад, панобіностат), PARP (наприклад, олапариб) і протеасоми (наприклад, бортезоміб, карфілзоміб) також можна комбінувати зі Сполукою 1. У деяких варіантах реалізації інгібітор JAK є селективним щодо JAK1 у порівнянні з JAK2 та JAK3.

Інші придатні агенти для використання в комбінації зі Сполукою 1 включають комбінації хіміотерапевтичних засобів, як-от дублети на основі платини, які використовуються для лікування раку легень та інших солідних пухлин (цисплатин або карбоплатин плюс гемцитабін; цисплатин або карбоплатин плюс доцетаксел; цисплатин або карбоплатин плюс паклітаксел; цисплатин або карбоплатин плюс пеметрексед), або гемцитабін плюс частинки, пов'язані з паклітакселом (Abraxane®).

Придатні хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти включають, наприклад, алкілюючі агенти (включаючи, без обмеження, азотисті іприти, похідні етиленіміну, алкілсульфонати, нітрозосечовини та тріазени), як-от урациловий іприт, хлорметин, циклофосфамід (Cytoxan™), іфосфамід, мелфалан, хлорамбуцил, піпоброман, триетилен-меламін, триетилентіофосфорамін, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин і темозоломід.

Інші придатні агенти для використання в комбінації зі Сполукою 1 включають: дакарбазин (DTIC), необов'язково, разом з іншими хіміотерапевтичними препаратами, як-от кармустин (BCNU) і цисплатин; «режим Дартмута», що складається з DTIC, BCNU, цисплатину і тамоксифену; комбінацію цисплатину, вінбластину і DTIC; або темозоломід. Сполуку 1 також також можна комбінувати з імунотерапевтичними препаратами, включаючи цитокіни, як-от інтерферон альфа, інтерлейкін 2 та фактор некрозу пухлини (TNF).

Придатні хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти включають, наприклад, антиметаболіти (включаючи, без обмеження, антагоністи фолієвої кислоти, аналоги піримідину, аналоги пурину та інгібітори аденозиндезамінази), як-от метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабін, 6-меркаптопурин, 6-тіогуанін, флударабіну фосфат, пентостатин і гемцитабін.

Придатні хіміотерапевтичні або інші протиракові агенти додатково включають, наприклад, певні натуральні продукти та їх похідні (наприклад, алкалоїди барвінку, протипухлинні антибіотики, ферменти, лімфокіни та епіподофілотоксини), як-от вінбластин, вінкрестин, віндезин, блеоміцин, дактиноміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, епірубіцин, ідарубіцин, ага-С, паклітаксел (TAXOL™), мітраміцин, дезоксикоформіцин, мітоміцин-С, L-аспарагіназу, інтерферони (особливо IFN-а), етопозид і теніпозид.

Інші цитотоксичні агенти включають навельбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабін, релоксафін, циклофосфамід, іфозамід і дролоксафін.

Також підходять цитотоксичні агенти, як-от епідофіллотоксин; протипухлинний фермент; інгібітор топоізомерази; прокарбазин; мітоксантрон; координаційні комплекси платини, як-от цисплатин і карбоплатин; модифікатори біологічної відповіді; інгібітори росту; антигормональні терапевтичні агенти; лейковорин; тегафур і гематопоетичні фактори росту.

Інші протиракові засоби включають терапевтичні антитіла, як-от трастузумаб (герцептин), антитіла до костимулюючих молекул, як-от CTLA-4, 4-1BB, антитіла до PD-1 і PD-L1 або антитіла до цитокінів (IL-10, TGF-β тощо).

Інші протиракові агенти також включають ті, які блокують міграцію імунних клітин, як-от

антагоністи рецепторів хемокінів, включаючи CCR2 і CCR4.

Інші протиракові агенти також включають ті, які зміцнюють імунну систему, як-от ад'юванти або адоптивне перенесення Т-клітин.

Протиракові вакцини включають дендритні клітини, синтетичні пептиди, ДНК-вакцини і рекомбінантні віруси.

Способи безпечного та ефективного введення більшості цих хіміотерапевтичних агентів відомі фахівцям в цій області. Крім того, їхнє застосування описано в стандартній літературі. Наприклад, введення багатьох хіміотерапевтичних агентів описано в Physicians' Desk Reference (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ), опис якого включено в цей документ шляхом посилання, як яби було викладено у всій повноті.

Фармацевтичні композиції і лікарські форми

При використанні у вигляді фармацевтичних засобів Сполуку 1 за цим винаходом можна вводити у формі фармацевтичних композицій, які належать до комбінації Сполуки 1, описаної в цьому документі, та щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія. Ці композиції можуть бути приготовані способом, добре відомим у області фармацевтики, та можуть вводити різними шляхами залежно від того, чи бажано місцеве або системне лікування, та від області, що підлягає лікуванню. Введення може бути місцевим (включаючи офтальмологічне та на слизові оболонки, включаючи інтраназальне, вагінальне і ректальне введення), легеневим (наприклад, шляхом вдихання або вдунання порошків або аерозолів, в тому числі за допомогою небулайзера; інтратрахеально, інтраназально, епідермально і трансдермально), очним, пероральним або парентеральним. Способи доставки в очі можуть включати місцеве введення (очні краплі), субкон'юнктивальну, періокулярну або інтравітреальну ін'єкцію або введення за допомогою балонного катетера або офтальмологічних вставок, які хірургічно поміщають в кон'юнктивальний мішок. Парентеральне введення включає внутрішньовенну, внутрішньоартеріальну, підшкірну, внутрішньоочеревинну або внутрішньом'язову ін'єкцію або інфузію; або внутрішньочерепне, наприклад інтратекальне або внутрішньошлуночкове введення. Парентеральне введення може здійснюватися у формі одноразової болюсної дози або може здійснюватися, наприклад, за допомогою перфузійного насоса безперервної дії. Фармацевтичні композиції для місцевого застосування можуть включати трансдермальні пластири, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, рідини і порошки. Звичайні фармацевтичні носії, водні, порошкові або масляні основи, загусники тощо можуть бути необхідними або бажаними.

Цей опис також включає фармацевтичні композиції, які містять в якості активного інгредієнта Сполуку 1 в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. Під час приготування композицій за цим винаходом активний інгредієнт зазвичай змішують з наповнювачем, розводять наповнювачем або заключають в такий носій, наприклад, в формі капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Коли наповнювач служить розчинником, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який діє як переносник, носій або середовище для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути в формі таблеток, пігулок, порошків, пастилок, саше, облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у твердому або рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10% від ваги активної сполуки, м'яких та твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій або стерильних упакованих порошків.

При приготуванні препарату активна сполука може бути подрібнена до отримання частинок придатного розміру перед об'єднанням з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука практично нерозчинна, її можна подрібнювати до розміру частинок менше 200 меш. Якщо активна сполука в значній мірі розчинна у воді, розмір частинок можна регулювати шляхом подрібнення, щоб забезпечити практично однорідний розподіл в композиції, наприклад, близько 40 меш.

Деякі приклади придатних ексципієнтів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, гуміарабік, фосфат кальцію, альгірати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Композиції можуть додатково включати: змащувальні агенти, як-от тальк, стеарат магнію і мінеральна олія; змочуючі агенти; емульгатори і суспендуєчі агенти; консерванти, як-от метил- і пропілгідрокси-бензоати; підсолоджувачі; і ароматизатори. Описані тут композиції можуть бути складені таким чином, щоб забезпечити швидке, уповільнене або відстрочене вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнтові з використанням процедур, відомих в цій області.

Композиції можуть бути складені у вигляді стандартної лікарської форми, кожна доза містить від близько 5 до близько 100 мг, частіше від близько 10 до близько 30 мг активного інгредієнта.

Термін «одиничні лікарські форми» стосується фізично дискретних одиниць, придатних в якості одиничних доз для людей та інших ссавців, кожна одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного матеріалу, розраховану для отримання бажаного терапевтичного ефекту, в поєднанні з придатним фармацевтичним наповнювачем.

5 Активна сполука може бути ефективною в широкому діапазоні доз і зазвичай вводиться в фармацевтично ефективній кількості. Однак слід розуміти, що кількість сполуки, яка фактично вводиться, зазвичай визначається лікарем відповідно до обставин, включаючи стан, який необхідно лікувати, вибраний шлях введення, сполуку, що фактично вводиться, вік, вагу, реакцію окремого пацієнта, тяжкість симптомів пацієнта тощо.

10 Для приготування твердих композицій, як-от таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичним наповнювачем з утворенням твердої попередньої композиції, яка містить гомогенну суміш Сполуки 1. Коли ці попередні композиції розглядаються як гомогенні, активний інгредієнт зазвичай рівномірно диспергований по всій композиції, так що композицію можна легко розділити на однаково ефективні стандартні лікарські форми, як-от таблетки, 15 пігулки і капсули. Цю тверду попередню композицію потім розділяють на стандартні лікарські форми описаного вище типу, що містять, наприклад, від 0,1 до близько 500 мг активного інгредієнта за цим винаходом.

Таблетки або пілулі за цим винаходом можуть бути покриті оболонкою або іншим чином складені для отримання лікарської форми, що забезпечує перевагу пролонгованої дії. 20 Наприклад, таблетка або пігулка може містити компонент внутрішньої дози і компонент зовнішньої дози, причому останній перебуває в формі оболонки, що покриває перший. Два компоненти можуть бути розділені ентросолюбільним шаром, який слугує для запобігання дезінтеграції в шлунку та дозволяє внутрішньому компоненту проходити неушкодженим у дванадцятипалу кишку або затримуватися при вивільненні. Для таких ентросолюбільних шарів або покриттів можуть бути використані різні матеріали, в тому числі низка полімерних кислот і 25 суміші полімерних кислот з такими матеріалами, як шелак, цетиловий спирт і ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які Сполука 1 та описані тут композиції можуть бути включені для перорального або ін'єкційного введення, включають водні розчини, ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії та ароматизовані емульсії з харчовими оліями, як-от бавовняна олія, 30 кунжутна олія, кокосова олія або арахісова олія, а також еліксири та аналогічні фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх сумішах, і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити відповідні фармацевтично прийнятні ексципієнти, описані вище. У 35 деяких варіантах реалізації композиції вводяться пероральним або назальним респіраторним шляхом для місцевого або системного ефекту. Композиції можна наносити шляхом розпилення за допомогою інертних газів. Розчини для розпилення можна вдихати безпосередньо з пристроєм для розпилювання, або пристрій для розпилення може бути прикріплений до намету з лицьовими маски або дихального апарату з періодичним позитивним тиском. Композиції у вигляді розчину, суспензії або порошку можна вводити перорально або назально за допомогою 40 пристроїв, які забезпечують доставку композиції відповідним чином.

Кількість сполук або композицій, що вводяться пацієнтові, буде варіюватися залежно від того, що вводиться, від цілі введення, як-от профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення, тощо. У терапевтичних цілях композиції можна вводити пацієнту, який вже страждає 45 на захворювання, в кількості, достатній для виліковування або щонайменше часткового купірування симптомів захворювання та його ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від стану хвороби, який лікують, а також від судження лікуючого лікаря залежно від факторів, як-от серйозність захворювання, вік, вага і загальний стан пацієнта, тощо.

Композиції, що вводяться пацієнтові, можуть перебувати у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Ці композиції можна стерилізувати звичайними методами стерилізації або можна стерилізувати фільтруванням. Водні розчини можуть бути упаковані для використання як є або ліофілізовані, при цьому ліофілізований препарат перед введенням об'єднують зі стерильним водним носієм. рН препаратів сполук зазвичай становить від 3 до 11, 50 більш переважно від 5 до 9 і найбільш переважно від 7 до 8. Слід розуміти, що використання деяких з вищезазначених допоміжних наповнювачів, носіїв або стабілізаторів призведе до утворення фармацевтичних солей. 55

Терапевтична доза Сполуки 1 може варіюватися залежно, наприклад, від конкретного застосування, для якого проводять лікування, способу введення сполуки, здоров'я і стану пацієнта та медичного висновку лікуючого лікаря. Частка або концентрація Сполуки 1 у 60 фармацевтичній композиції може варіюватися залежно від низки факторів, включно з

дозуванням, хімічними характеристиками (наприклад, гідрофобністю) та шляхом введення. Наприклад, Сполука 1 може бути представлена у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від близько 0,1 до близько 10% мас./об. сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони доз складають від близько 1 мкг/кг до близько 1 г/кг маси тіла на добу. У деяких варіантах реалізації діапазон доз складає від близько 0,01 мг/кг до близько 100 мг/кг маси тіла на добу. Дозування, ймовірно, буде залежати від таких змінних, як тип і ступінь прогресування захворювання або порушення, загальний стан здоров'я конкретного пацієнта, відносна біологічна ефективність вибраної сполуки, склад допоміжної речовини і спосіб її введення. Ефективні дози можна екстраполювати з кривих доза-відповідь, отриманих з моделей тест-систем *in vitro* або тварин.

Сполука 1 може бути складена в комбінації з одним або декількома додатковими активними інгредієнтами, які можуть містити будь-який фармацевтичний агент, як-от противірусні агенти, вакцини, антитіла, імунні підсилювачі, імуносупресори, протизапальні агенти, тощо.

У одному варіанті реалізації Сполуку 1 вводять перорально. У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять один раз на добу. У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять в добовій дозі від близько 5 мг до близько 20 мг. У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять в добовій дозі від близько 10 мг до близько 15 мг. У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять в добовій дозі близько 9 мг. У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять в добовій дозі близько 13,5 мг. У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять у вигляді таблетки. У деяких варіантах реалізації таблетка містить від близько 0,5 мг до близько 10 мг Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації таблетка містить від близько 0,5 мг до близько 5 мг Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації таблетка містить близько 2 мг, близько 4,5 мг, близько 9 мг, близько 13,5 мг або близько 18 мг Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації таблетка містить близько 0,5 мг Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації таблетка містить близько 2 мг Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації таблетка містить близько 4,5 мг Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації таблетка містить близько 9 мг Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації таблетка містить близько 13,5 мг Сполуки 1. У деяких варіантах реалізації таблетка містить близько 18 мг Сполуки 1.

У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять один раз на день в режимі безперервного дозування. У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять по 21-денного режиму дозування, де 21-денний режим дозування включає:

(а) перший період, коли Сполуку 1 вводять один раз на день протягом 14 днів; і

(б) другий період, коли Сполуку 1 не вводять протягом 7 днів.

У деяких варіантах реалізації Сполуку 1 вводять в послідовних 21-денних режимах дозування,

при цьому 21-денний режим дозування включає:

(а) перший період, коли Сполуку 1 вводять один раз на день протягом 14 днів; і

(б) другий період, коли Сполуку 1 не вводять протягом 7 днів.

ПРИКЛАДИ

У наведених нижче прикладах аналіз із використанням рентгенівської порошкової дифрактометрії був проведений на приладі Rigaku MiniFlex для порошкового рентгенівського дифрактометра (XRPD). Загальні експериментальні процедури для XRPD були такими: (1) рентгенівське випромінювання міді при 1,054056 Å з фільтром K_β; (2) потужність рентгенівського випромінювання при 30 кВ, 15 мА; і (3) порошок зразка диспергували на тримачі зразка з нульовим фоном. Загальні умови вимірювання XRPD були такими: початковий кут 3 градуси; Кут зупинки 45 градусів; Вибірка 0,02 градуси; і швидкість сканування 2 градуси/хв.

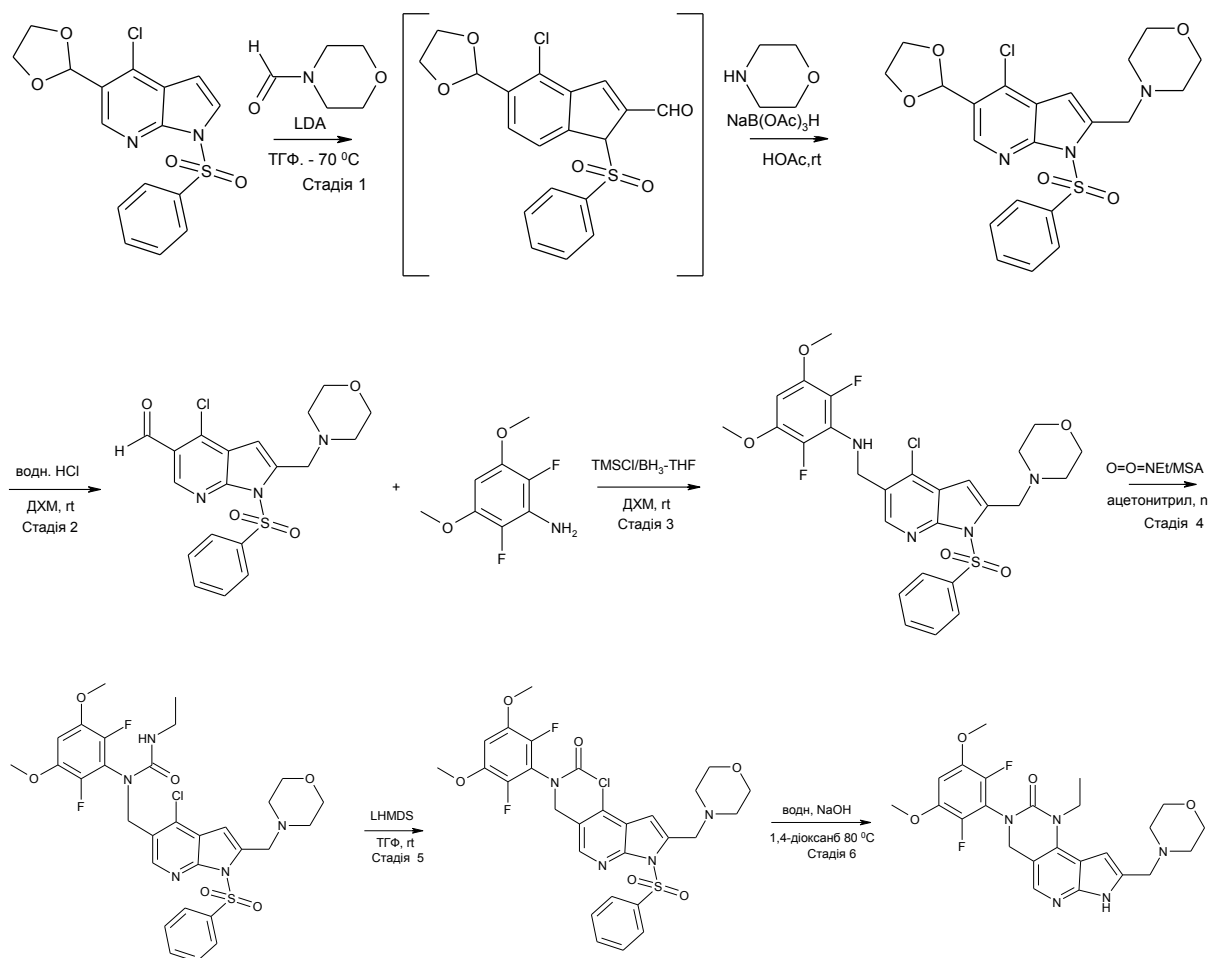
Диференціальну сканувальну калориметрію (DSC) проводили на приладі TA Instruments Differential Scanning Calorimetry, Model Q200 з автосемплером. Умови приладу DSC були такими: 30 - 300°C при 10° C/хв; Алюмінієва кювета і кришка Tzero; і потік газоподібного азоту 50 мл/хв.

Термогравіметричний аналіз (TGA) проводили на термогравіметричному аналізаторі TA Instrument, модель Q500. Загальні експериментальні умови для TGA були такими: зміна температури від 20 до 600 °C зі швидкістю 20°C/ хв.; продувка азотом, потік газу зі швидкістю 40 мл/хв. з подальшим урівноваженням продувочного потоку; потік продувки проби зі швидкістю 60 мл/хв.; платиновий піддон для зразків.

Приклад 1

Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3,4,7-тетрагідро-2H-піроло[3',2':5,6]піридо[4,3-d]піримідин-2-ону (Сполука 1)

Схема 1



5

Стадія 1. Синтез 4-((4-хлор-5-(1,3-діоксолан-2-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2, 3-
b]піридин-2-іл)метил) морфоліну

В колбу об'ємом 1 л додавали 4-хлор-5-(1,3-діоксолан-2-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло [2,3-
b]піридин (50,0 г, 137 ммоль) (див., наприклад, Приклад 2) і тетрагідрофуран (ТГФ, 266 г, 300 мл) в атмосфері N_2 . До цієї суміші при $-70\text{ }^\circ\text{C}$ додавали 2,0 М діізопропіламід літію в суміші THF/гептан/етилбензол (77,4 г, 95 мл, 190 ммоль, 1,4 екв.). Суміш перемішували при $-70\text{ }^\circ\text{C}$ протягом 1 години. До суміші по краплях додавали N-формілморфолін (29,7 г, 258 ммоль, 1,9 екв.) В ТГФ (22,2 г, 25 мл). реакцію проводили через 30 хв після додавання. РХ/МС показала, що бажаний продукт, 4-хлор-5-(1,3-діоксолан-2-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло [2,3-
b] піридин-2-карбальдегід, був сформований чисто. Реакцію гасили оцтовою кислотою (16,4 г, 15,6 мл, 274 ммоль, 2,0 екв.) і охолодження сухим льодом видаляли. До суміші додавали морфолін (33,7 г, 33,5 мл, 387 ммоль, 2,83 екв.), а потім оцтову кислоту (74,0 г, 70 мл, 1231 ммоль і 9,0 екв.) при $0\text{ }^\circ\text{C}$ (внутрішня температура підвищувалась з $0\text{ }^\circ\text{C}$ до $18\text{ }^\circ\text{C}$) і перемішували протягом ночі. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (52,50 г, 247,7 ммоль, 1,8 екв.) і температуру реакційної суміші підвищували з $20\text{ }^\circ\text{C}$ до $32\text{ }^\circ\text{C}$. Суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. ВЕРХ & РХ/МС показали, що реакція завершилась. Додавали воду (100 г, 100 мл), а потім повільно (газ, що виділяється!) додавали 2,0 М карбонату натрію (Na_2CO_3) у воду (236 г, 200 мл, 400 ммоль, 2,9 екв.). Суміш перемішували близько 30 хв. Органічний шар відділяли і додавали воду (250 г, 250 мл) і гептан (308 г, 450 мл). Отриману суспензію перемішували протягом 1 год і тверду речовину збирали фільтрацією. Вологий осад двічі промивали гептаном (75,00 мл x 2, 51,3 г x 2) перед сушінням в печі при $50\text{ }^\circ\text{C}$ протягом ночі з отриманням бажаного продукту 4-((4-хлор-5-(1,3-діоксолан- 2-іл)-1-(фенілсульфоніл) -1Н-піроло[2,3-
b]піридин-2-іл)метил)морфолін у вигляді світло-коричневої твердої речовини (52,00 г, вихід 81,8%): РХМС розраховано для $C_{21}H_{23}ClN_2O_5S$ $[M+H]^+$: 464,00; Знайдено: 464,0; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,48 (с, 1 H), 8,38 (м, 2H), 7,72 (м, 1H), 7,64 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,12 (м, 2H), 4,00 (м, 2H), 3,92 (с, 2H), 3,55 (м, 4H), 2,47 (м, 4H).

Етап 2: Синтез 4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло [2,3-
b]піридин-5-

карбальдегіду.

В реактор об'ємом 2 л з термopарою, крапельною воронкою і механічною мішалкою завантажували 4-((4-хлор-5- (1,3-діоксолан-2-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b] піридин-2-іл)метил)морфолін (20,00 г, 43,1 ммоль) і дихлорметан (265 г, 200 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі (внутрішня температура 19,5 °C) до отримання розчину. До отриманого розчину додавали водний розчин хлороводневої кислоти (0,5 М, 240 г, 200,0 мл, 100 ммоль, 2,32 екв.) при кімнатній температурі протягом 7 хвилин. Після більше 23 год перемішування при кімнатній температурі двошарова реакційна суміш перетворилася в густу безбарвну суспензію. Коли ВЕРХ показала, що реакція завершилась, суспензію охолоджували до 0-5 °C і додавали водний розчин гідроксиду натрію (1 н, 104 г, 100 мл, 100 ммоль і 2,32 екв.) протягом близько 10 хвилин для регулювання рН реакційної суміші до 10-11. Додавали н-гептан (164 г, 240 мл), і реакційну суміш і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтруванням, і вологий осад промивали водою (2 x 40 мл), гептаном (2 x 40 мл) перед сушінням в сушильній шафі при 50 °C під вакуумом з отриманням бажаного продукту, 4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбальдегіду у вигляді світло-коричневої твердої речовини (16,9 г, вихід 93%): РХМС розраховано для $C_{19}H_{19}ClN_3O_4S$ [M+H]⁺: 420,00; Знайдено: 420,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,33 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,42 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 3,96 (м, 2H), 3,564 (м, 4H), 2,51 (м, 4H).

Стадія 3. Синтез N-((4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2, 3-b]піридин-5-іл)метил) -2,6-дифтор-3,5-диметоксианіліну

В 2-літровий реактор, оснащений термopарою, впускним отвором для азоту і механічною мішалкою, завантажували N,N-диметилформамід (450 мл, 425 г), 4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло [2,3-b]піридин-5-карбальдегід (30,0 г, 71,45 ммоль) і 2,6-дифтор-3,5-диметоксианілін (14,2 г, 75,0 ммоль). До цієї суспензії (внутрішня температура 20 °C) по краплях додавали хлортриметилсилан (19,4 г, 22,7 мл, 179 ммоль) протягом 10 хвилин при кімнатній температурі (внутрішня температура 20-23 °C). Суспензія перетворювалась в розчин через 5 хв після додавання хлортриметилсилану. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год, потім охолоджували до 0-5 °C на льодяній бані. Комплекс боран-ТГФ в ТГФ (1,0 М, 71,4 мл, 71,4 ммоль, 64,2 г, 1,0 екв.) додавали по краплях через додаткову воронку протягом 30 хв, підтримуючи температуру на рівні 0-5 °C. Після додавання суміш перемішували протягом 4 годин. Воду (150 г, 150 мл) додавали при охолодженні на льодяній бані протягом 20 хвилин з подальшим повільним додаванням розчину гідроксиду амонію (28% NH₃, 15,3 г, 17 мл, 252 ммоль, 3,53 екв.) до рН 9-10 при підтриманні температури нижче 10 °C. Через додаткову воронку додавали ще води (250 мл, 250 г). Суспензію перемішували протягом 30 хвилин, і тверді речовини збирали фільтрацією. Вологий осад промивали водою (90 г x 2, 90 мл x 2) і гептаном (61,6 г x 2, 90 мл x 2). Продукт сушили під вакуумом протягом ночі з отриманням бажаного продукту N-((4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл) -1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианілін (41,6 г, вихід 96%): РХМС обчислено для $C_{27}H_{28}ClF_2N_4O_5S$ [M+H]⁺: 593,10; Знайдено: 593,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 6,29 (м, 1H), 5,82 (м, 1H), 4,58 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,76 (с, 6H), 3,56 (м, 4H), 2,47 (м, 4H).

Стадія 4. Синтез 1-((4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-3-етилсечовина

В 2-літрову тригорлу круглодонну колбу, оснащену термopарою, впускним отвором для барботера азоту і магнітною мішалкою, завантажували N-((4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метил)-2,6-дифтор-3,5-диметоксианілін (67,0 г, 113 ммоль) і ацетонітрил (670 мл, 527 г). Суспензію охолоджували до 0-5 °C. В суміш завантажували етилізocіанат (17,7 мл, 15,9 г, 224 ммоль, 1,98 екв.) протягом 30 секунд. Після завантаження температура не змінилася і склала 0,7 °C. Метансульфонову кислоту (16,1 мл, 23,9 г, 248 ммоль, 2,2 екв.) завантажували по краплях протягом 35 хвилин, підтримуючи температуру нижче 2 °C. Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Через 24 години після додавання показано, що продукт складає 93,7%, непрореагований SM складає 0,73%, а основна домішка (біс-ізоціанатний аддукт) складає 1,3%. Суміш охолоджували на льодяній бані і гасили розчином гідроксиду натрію (NaOH) (1,0 М, 235 мл, 244 г, 235 ммоль, 2,08 екв.) протягом 20 хвилин, а потім насиченим водним розчином бікарбонату натрію (NaHCO₃) (1,07 М, 85 мл, 91 г, 0,091 моль, 0,80 екв.) через 10 хв. додавали воду (550 мл, 550 г), і рідина ставала однофазною. Суміш перемішували протягом 2 год, і тверді речовини збирали фільтрацією, промивали водою (165 мл, 165 г), отримуючи 1-((4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-

диметоксифеніл)-3-етилсечовину (70,3 г, вихід 93,7%).

Неочищену 1-((4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-3-етилсечовину (68,5 г, 103 ммоль) додавали до ацетонітрилу (616 мл, 485 г). Суміш нагрівали до 60-65 °С і отримували тонку суспензію бурштинового кольору. Тверду речовину відфільтровували через целіт, і целіт промивали ацетонітрилом (68,5 мл, 53,8 г). До біло-жовтого фільтрату додавали воду (685 г, 685 мл) з утворенням суспензії. Суспензію перемішували протягом ночі при кімнатній температурі і фільтрували. Тверду речовину додавали до води (685 мл, 685 г) і перемішували при 60 °С протягом 2 годин. Тверду речовину фільтрували і повторно перемішували в гептані (685 мл, 469 г) протягом ночі. Продукт сушили в сушильній шафі при 50 °С під вакуумом протягом 48 годин з отриманням 1-((4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-3-етилсечовини у вигляді безбарвної твердої речовини (62,2 г, вихід 90,8%, чистота 99,9% по площі ВЕРХ%). КФ склав 0,028%. Ацетонітрил (по ¹H NMR) складав близько 1,56%, DCM (по ¹H ЯМР) 2,0%: РХМС розраховано для C₃₀H₃₃ClF₂N₅O₆S [M+H]⁺: ЕМ: 664,17; Знайдено: 664,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,77 (с, 6H), 3,54 (м, 4H), 3,03 (м, 2H), 2,46 (м, 4H), 0,95 (м, 3H).

Стадія 5: Синтез 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-7-(фенілсульфоніл)-1,3,4,7-тетрагідро-2Н-піроло [3',2': 5,6]піридо[4,3-*d*]піримідин- 2-один

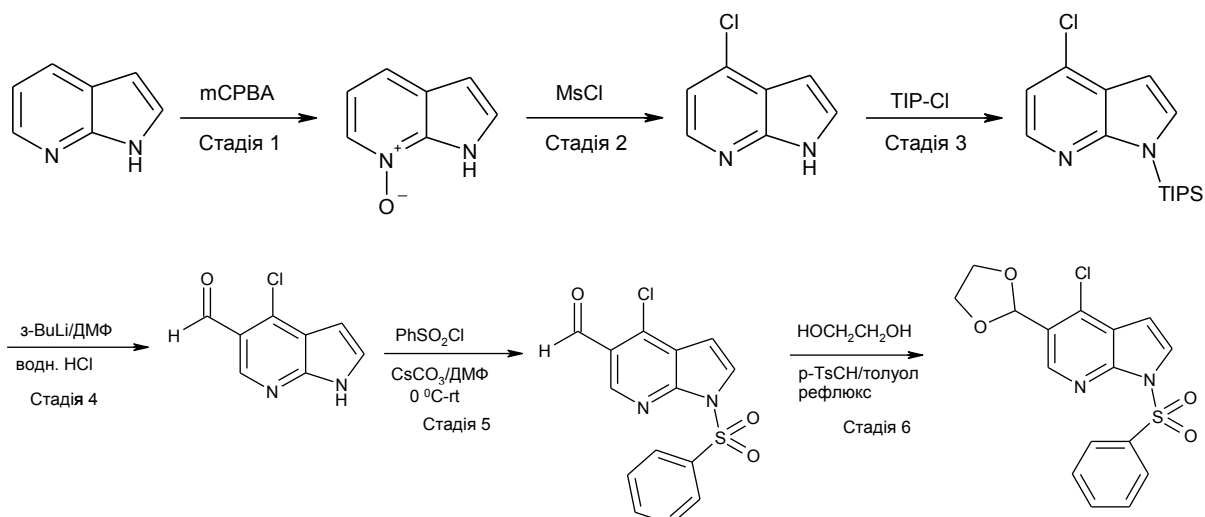
В колбу на 2000 мл, оснащену термопарою, впускним отвором для азоту і механічною мішалкою, завантажували сухий 1-((4-хлор-2-(морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло [2,3-*b*]піридин-5-іл)метил)-1-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-3-етилсечовину (30,0 г, 45,2 ммоль, КФ=0,11%) і тетрагідрофуран (1200 мл, 1063 г). В цю суспензію при кімнатній температурі завантажували 1,0 М гексаметилдисилазід літію в ТГФ (62,3 мл, 55,5 г, 62,3 ммоль, 1,38 екв.). Після додавання основи суміш перетворювалась в розчин. Реакційну суміш перемішували протягом 2 год, і ВЕРХ показала, що вихідний матеріал не виявляється. До цієї суміші додавали 1,0 М хлористоводневої кислоти (18,1 мл, ~ 18,1 г, 18,1 ммоль, 0,4 екв.). Розчин концентрували до 600 мл і додавали воду (1200 мл, 1200 г). Після додавання води утворилася суспензія. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі і тверду речовину збирали фільтрацією. Вологий осад двічі промивали водою (60 мл×2, 60 г×2) і сушили при 50 °С протягом ночі з отриманням 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-7-(фенілсульфоніл)-1,3,4,7-тетрагідро-2Н-піроло[3',2':5,6]піридо[4,3-*d*]піримідин-2-ону у вигляді світло-коричневої твердої речовини (26,58 г, вихід 93,7% як є): ТНФ за даними ¹H ЯМР 0,32%, КФ 5,26%. скорегований вихід склав 88,5%: РХМС обчислено для C₃₀H₃₂F₂N₅O₆S [M+H]⁺: ЕМ: 628,20; Знайдено: 628,2; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (м, 2H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,89 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 4,09 (м, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,89 (с, 6H), 3,60 (м, 4H), 2,50 (м, 4H), 1,28 (м, 3H).

Стадія 6: Синтез 3-(2, 6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)- 1,3, 4,7-тетрагідро-2Н-піроло[3',2':5,6]піридо[4,3-*d*]піримідин-2-он

До перемішуваної суспензії 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолінометил)-7-(фенілсульфоніл)-1,3,4,7-тетрагідро-2Н-піроло[3',2':5,6]піридо[4,3-*d*]піримідин-2-он (10,0 г, 15,93 ммоль) в 1,4-діоксані (100 мл, 103 г) в колбу ємністю 500 мл, оснащену впускним отвором для азоту, конденсатором, термопарою і нагрівальним кожухом, додавали 1 М водний гідроксид натрію (63,7 мл, 66,3 г, 63,7 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 75 °С протягом 18 годин. РХМС показала, що реакція завершилась. Додавали воду (100 мл, 100 г), щоб отримати густу суспензію. Цю суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год і фільтрували. Осад промивали водою (3 × 10 мл, 3 × 10 г) і гептаном (2 × 10 мл, 2 × 6,84 г). Осад сушили протягом ночі, створюючи вакуум через фільтрувальний осад, а потім сушили в сушильній шафі при 50 °С під вакуумом протягом ночі з отриманням 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3, 4,7-тетрагідро-2Н-піроло [3',2':5,6]піридо[4,3-*d*]піримідин-2-ону (6,8 г, вихід 87,6%): РХМС, розраховано для C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺: 488,20; Знайдено: 488,2.

Приклад 2. Синтез 4-хлор-5- (1,3-діоксолан-2-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1Н-піроло[2,3-*b*]піридину

Схема 2



5

Етап 1. Синтез 1Н-піроло [2,3-б]піридин-7-оксиду.

m-Хлорпероксибензойну кислоту (105,5 кг, 612 моль, 1,2 екв.) додавали до розчину 1Н-піроло [2,3-б]піридину (60 кг, 507,6 моль) в дихлорметані (600 л) протягом 5 год при перемішуванні при 0-10 °С. Після завершення додавання суміш перемішували при 0-10 °С протягом 3 годин. Отриману тверду речовину збирали фільтруванням, промивали гептаном і сушили з отриманням 1Н-піроло [2,3-б]піридин-7-оксиду. Маточну рідину концентрували, а залишок обробляли сумішшю дихлорметан: гептан (2: 3) і фільтрували для вилучення додаткових матеріалів. Було отримано неочищений 1Н-піроло 2,3-б] піридин-7-оксид (72 кг, чистота 96%), який використовували на наступній стадії без очищення.

Етап 2: Синтез 4-хлор-1Н-піроло[2, 3-б] піридину.

Неочищений 1Н-піроло[2,3-б]піридин-7-оксид (72 кг, 253 моль) розчиняли в DMF (360 л) і нагрівали при 50 °С. До розчину по краплях додавали розчин метансульфонілхлориду (85,2 кг, 746 моль, 3,0 екв.), підтримуючи температуру нижче 70 °С. Після перемішування при 90 °С протягом 2 годин реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури і додавали 720 кг льоду/води. Суміш нейтралізували 6,0 М NaOH при 0 °С. Отриманий осад збирали фільтрацією і промивали водою. Тверду речовину змішували з 72 л води, 48 л етанолу і 29 л 30% NaOH і перемішували при кімнатній температурі протягом 1-2 годин. Додавали воду (144 л) і суміш обробляли 37% HCl, щоб довести рН до ~ 1. Продукт збирали фільтруванням і сушили з отриманням 4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридину (неочищений 26 кг, чистота 97%, який використовували без очищення): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,30 (с, 1H), 8,25 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,65 (м, 1H).

Стадія 3. Синтез 4-хлор-1- (триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину.

Розчин неочищеного 4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридину (24 кг, 155,2 моль) в ТГФ (216 л) перемішували при 0 °С у вигляді NaH (60%, 7,56 кг, 188,6 моль, 1,3 екв.) додавали порціями в атмосфері N₂. Після додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. По краплях додавали триізопропілсилілхлорид (39,6 кг, 188,6 моль, 1,3 екв.), підтримуючи температуру нижче 25 °С. Після перемішування протягом 20 годин суміш гасили 144 л води і екстрагували 144 л гептану. Водний шар знову екстрагували 72 л метил трет-бутилового етеру. Об'єднані органічні шари сушили над безводним MgSO₄ і концентрували у вакуумі з отриманням сирого 4-хлор-1-(триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-б]піридину у вигляді рідини. Матеріал використовували без очищення, але його вміст води контролювався нижче 0,1%.

Стадія 4: Синтез 4-хлор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-карбальдегіду

В криогенний реактор на 1000 л завантажували неочищений 4-хлор-1- (триізопропілсиліл)-1Н-піроло[2,3-б]піридин (50 кг, ~ 138 моль) і безводний ТГФ (150 кг). Суміш охолоджували до -75 °С і перемішували в атмосфері N₂, коли по краплях додавали S-BuLi (1,3 М в циклогексані, 230 л, 300 моль, 2,2 екв.) протягом близько 6,0 год, підтримуючи внутрішню температуру нижче -60 °С. Суміш перемішували при -75 °С ще 2 години. N, N-Диметилформамід (30,4 кг, 416,1 моль, 3,0 екв.) додавали по краплях протягом ~ 3,0 год для контролю внутрішньої температури нижче -65 °С. Після перемішування при -65~-75 °С протягом 2 годин суміш гасили, додаючи по краплях розчин 20% HCl в ізопропіловому спирті (115 кг, 635 моль, 4,5 екв.). Потім суміш

перемішували при кімнатній температурі (20-25 °C) протягом ночі. pH доводили до 7-8 шляхом завантаження насиченого NaHCO_3 . Утворений осад збирали фільтрацією. Осад на фільтрі промивали 76 л води, отримуючи 4-хлор-1H-піроло [2, 3-b] піридин-5-карбальдегід (14 кг, вихід 58%): ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 12,54 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,74 (м, 1H), 6,72 (м, 1H).

Стадія 5: Синтез 4-хлор-1- (фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбальдегіду

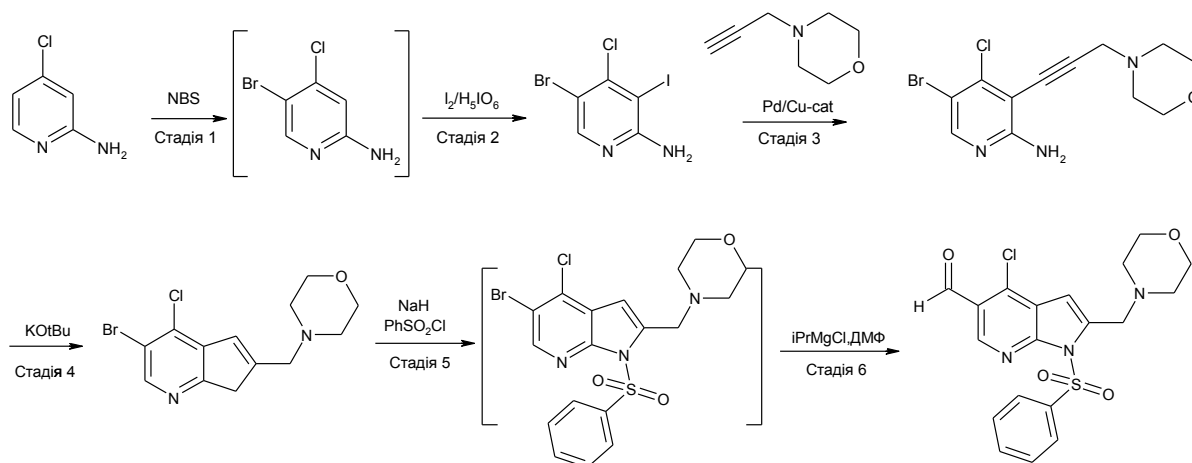
В реактор на 500 л завантажують N, N-диметилформамід (108 л) і 4-хлор-1H-піроло [2,3-b]піридин-5-карбальдегід (10,8 кг, 59,8 моль) і охолоджують до 0-5 °C. В отриману густу суспензію завантажували карбонат цезію (39 кг, 120 моль) при 0-5 °C. Суспензію перемішували при 0 °C протягом близько 20 хвилин, і суміш перетворилася в тонку суспензію бурштинового кольору. До тонкої суспензії при температурі нижче 10 °C по краплях через крапельну воронку додавали бензолсульфонілхлорид (11,6 кг, 65,8 моль, 1,1 екв.). Отриману суспензію перемішували протягом 1 год при температурі нижче 10 °C, і ВЕРХ показала, що реакція завершилася. Тривале перемішування при кімнатній температурі протягом ночі мало вплинуло на профіль реакційної суміші. До цієї суміші додавали воду (160 мл) і суспензію перемішували протягом 1 години. Тверду речовину збирали фільтрацією (повільною). Осад на фільтрі промивали водою і сушили в сушильній шафі під вакуумом з отриманням 4-хлор-1- (фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбальдегіду у вигляді світло-коричневої твердої речовини (17,8 кг, 93% виходу): РХМС розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321,00; Знайдено: 320,9; ^1H НМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 10,34 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,18 (м, 3H), 7,77 (м, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,05 (м, 1H).

Стадія 6. Синтез 4-хлор-5-(1,3-діоксолан-2-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло [2, 3- б] піридину)

В реактор на 1000 л завантажували толуен (270 л), 4-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбальдегід (27 кг, 84,2 ммоль), моногідрат п-толуенсульфонові кислоти (217 г, 1,26 моль, 0,015 екв.) і 1,2-етандіол (73,7 кг, 1187 моль, 14,1 екв.). Суміш перемішували і нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником для видалення води (деяка кількість етиленгліколя також видалялася по ходу реакції) протягом 9 годин (LCMS показала завершення реакції). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі суміш розбавляли етилацетатом (135 л) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Шари розділяли, і органічний шар промивали 10% водн. розчином NaCl і концентрували. Додавали гептан (108 л) і утворювалася суспензія. Тверду речовину збирали фільтрацією. Тверду речовину розчиняли в дихлорметані (108 л) і фільтрували для видалення механічних домішок. Фільтрат концентрували, потім розчиняли в 67,5 л (2,5 В) гарячого етилацетату і перемішували протягом 2 годин. Суміші давали охолонути по мірі утворення твердої речовини. Тверду речовину збирали фільтруванням з отриманням 4-хлор-5-(1,3-діоксолан-2-іл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2, 3-b] піридину у вигляді брудно-білої твердої речовини (22 кг, вихід 70%): LCMS обчислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365,03; Знайдено: 365,1; ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,51 (с, 1H), 8,13 (м, 2H), 8,07 (м, 1H), 7,73 (м, 1H), 7,63 (м, 2H), 6,90 (м, 1H), 6,13 (с, 1H), 4,12 (м, 2H), 3,98 (м, 2H).

Приклад 3. Альтернативний синтез 4-хлор-2-(морфолін-4-ілметил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбальдегіду

Схема 3



Етап 1. Синтез 5-бром-4-хлорпіридин-2-аміну.

До суспензії 2-аміно-4-хлорпіридину (100 г, 777,8 ммоль, 1,0 екв.) в ацетонітрилі (500 мл, 5 відн. об.) при 15-20 °С додавали N-бромсукцинімід (131,5 г, 738,9 ммоль, 0,95 екв.) порціями протягом 2 год, підтримуючи температуру 15–20 °С. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв і конверсію перевіряли за допомогою ВЕРХ. Залежно від конверсії додавали 0–5 мол.% додаткового N-бромсукциніміду і суміш перемішували ще 15 хв. Після того, як ВЕРХ показала, що перетворення завершилось, реакційну суміш нагрівали і відганяли ацетонітрил (300 мл) при нормальному тиску. Додавали воду (250 мл), температуру доводили до 50–55 °С, і утворювалася суспензія. Отриману суспензію перемішували протягом 30 хвилин і додавали воду (350 мл) протягом 1 години. Суспензію охолоджували до 20–25 °С, перемішували протягом 1 год і тверду речовину збирали фільтрацією. Вологий осад промивали сумішшю води (75 мл) і ацетонітрилу (25 мл) з отриманням вологого продукту 5-бром-4-хлорпіридин-2-аміну (191 г, 92,1% чистоти за даними ВЕРХ). Вологий продукт розчиняли в оцтовій кислоті (500 мл, 5 відн. об. на 2-аміно-4-хлорпіридині, 55-70 °С), і розчин безпосередньо використовували на наступній стадії.

Етап 2: Синтез 5-бром-4-хлор-3-йодпіридин-2-аміну.

Розчин 5-бром-4-хлорпіридин-2-аміну в оцтовій кислоті (191 г, 5-бром-4-хлорпіридин-2-амін в 500 мл оцтової кислоти) переганяли при пониженому тиску при 40–60 °С для видалення розчинника. Потім додавали сірчану кислоту (39,7 г, 96% мас./мас., 388,9 ммоль, 0,5 екв.) і йод (76,2 г, 300,3 ммоль, 0,386 екв.) і температуру доводили до 77–83 °С. При цій температурі протягом 2-3 годин додавали розчин йодної кислоти (50% мас./мас., 54,89 г, 120,4 ммоль, 0,155 екв.). Реакційну суміш перемішували протягом 2–3 годин при 77–83 °С і конверсію перевіряли за допомогою ВЕРХ (SM <1,0% -a/a). При 75-85 °С реакційну суміш гасили додаванням твердого сульфату амонію порціями по 4,53 г (0,05 екв.) до тих пір, поки тест KI/крохмаль не був негативним. Зазвичай було потрібно дві порції (0,1 екв.) сульфату амонію. Кінець загартування можна також побачити по відсутності пурпурного кольору йоду. Потім реакційну суміш розбавляли водою (200 мл, 2,0 відн. об., при кімнатній температурі), і температуру знижували до ~ 50 °С. Продукт випадав у осад. При 45–60 °С рН доводили до 3,0–3,5 за допомогою аміаку (25 % мас./мас. у воді, близько 63,6 г, 0,93 моль, 1,2 екв.). Нейтралізація була сильно екзотермічною. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин при 45–50 °С, а потім тверду речовину збирали фільтруванням. Осад на фільтрі промивали зазвичай близько 600 мл води, а потім промивали 2-пропанолом (200 мл). Вологий продукт сушили у вакуумній шафі при 60 °С з отриманням 5-бром-4-хлор-3-йодпіридин-2-аміну у вигляді твердої речовини від жовтого до бежевого кольору (213,5 г, вихід 82,3%): РХМС розраховано для $C_5H_4BrClIN_2$ [M+H]⁺: 332,82; Знайдено: 332,8; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 6,60 (с, 2H).

Стадія 3. Синтез 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)піридин-2-аміну.

5-Бром-4-хлор-3-йодпіридин-2-амін (50 г, 150 ммоль, 1,0 екв.), 4-(проп-2-ініл)морфолін (22,5 г, 180 ммоль, 1,20 екв.), диізопропіламін (18,2 г, 180 ммоль, 1,2 екв.) і 150 мл толуену завантажували в реактор. Розчин обережно дегазували, застосовуючи 3 цикли вакуумування аргонном. Потім додавали CuI (0,29 г, 1,5 ммоль, 1 мол.%) і Pd(PPh₃)₄ і знову продували колбу аргонном. Суміш перемішували при 50 °С протягом ночі (17 год). Однією порцією додавали воду (50 мл, 1 об'єм) і суміш охолоджували до 20-25 °С. Неочищений продукт відфільтровували і промивали послідовно 10% -ним аміаком (50 мл, 1,0 об.), водою (50 мл, 1 об.), толуеном (25 мл, 0,5 об.) і 2-ізопропанолом (50 мл, 1,0 об.). Після сушіння у вакуумі при 50 °С отримували 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)піридин-2-амін у вигляді світло-коричневої твердої речовини (41,6 г, вихід 87%): РХМС розраховано для $C_{12}H_{14}BrClIN_5O$ [M+H]⁺: 329,99; Знайдено: 330,0; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 6,69 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,61 (м, 4H), 2,54 (м, 4H).

Етап 4: Синтез 4-((5-бром-4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)морфоліну.

Розчин KOtBu (18,1 г, 1,4 екв., 112,21 ммоль) в тетрагідрофурані (114 мл, 3 об'єми) нагрівали до 30-35 °С у вигляді 5-бром-4-хлор-3-(3-морфолінопроп-1-ін-1-іл)піридин-2-аміну (38 г, 114,9 ммоль, 1,0 екв.) додавали порціями протягом 1,0 години при 30-35 °С. Після перемішування протягом 2 год реакцію гасили розчином оцтової кислоти (10,4 г, 172,4 ммоль, 1,5 екв.) у воді (76 мл, 2 об'єми) і 76 мл ТГФ (76 мл) видаляли відгоном. Потім розчин нагрівали зі зворотним холодильником і додавали MeOH (38 мл, 1 об'єм), і отриману суспензію охолоджували до 23 °С протягом 1 години. Після перемішування протягом 0,5 год при 23 °С тверду речовину відфільтровували і промивали водою (38 мл, 1 об'єм) і MeOH (38 мл, 1 об'єм). 4-((5-Бром-4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)морфолін у вигляді світло-коричневого порошку 4-((5-бром-4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)морфолін отримували після

сушіння у вакуумі при 50 °С (32,8 г, вихід 86%): PXMC розраховано для $C_{12}H_{14}BrClIN_5O$ $[M+H]^+$: 329,99; Знайдено: 329,8; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,22 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,65 (с, 2H), 3,58 (м, 4H), 2,42 (м, 4H).

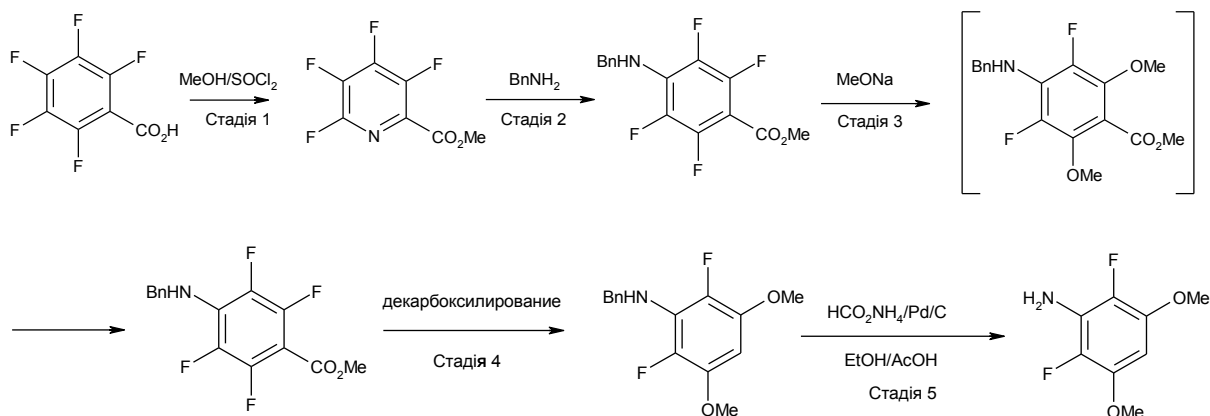
Стадія 5: Синтез 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)морфоліну.

Суспензію 4-((5-Бром-4-хлор-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил) морфоліну (10 г, 30,25 ммоль, 1,0 екв., аналіз 94% мас./мас.) і NaH (1,69 г, 60%, 42,35 ммоль, 1,4 екв.) в 38 мл тетрагідрофурану охолоджували до 0-5 °С при додаванні $PhSO_2Cl$ (7,48 г, 42,35 ммоль, 1,4 екв.) протягом 1 години. Через 1,5 год ВЕРХ показала, що реакція не завершилась. Додавали додатково NaH (0,34 г, 0,3 екв.), після чого спостерігали виділення газу. Коли ВЕРХ показала, що реакція завершилась, реакційну суміш гасили оцтовою кислотою (0,5 г) і сумішшю води (15 мл) і метанолу (15 мл). рН доводили до 6,5 за допомогою каустичної соди і продукт виділяли фільтруванням. Вологий осад промивали 2-ізопропанолом (20 мл) і водою (20 мл), а вологий продукт (14,8 г) сушили у вакуумній шафі з отриманням 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)морфоліну у вигляді коричневої твердого речовини (12,57 г, вихід 86%): PXMC розраховано для $C_{18}H_{18}BrClIN_3O_3S$ $[M+H]^+$: 469,99; Знайдено: 470,0; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,56 (с, 1H), 8,33 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,53 (м, 4H), 2,46 (м, 4H).

Стадія 6. Синтез 4-хлор-2- (морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбальдегіду.

До суспензії 4-((5-бром-4-хлор-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-іл)метил)морфоліну (5,0 г, 10,6 ммоль, 1,0 екв.) в 50 мл тетрагідрофурану при температурі від -10 °С до 0 °С додавали $iPrMgCl$ (6,9 мл, 2М в тетрагідрофурани, 13,80 ммоль, 1,3 екв.). Після перемішування протягом 2 годин до реакційного розчину додавали N, N-диметилформамід (1,55 г, 21,2 ммоль, 2,0 екв.) протягом 0,5 години при температурі від -5 °С до 0 °С. Суміш перемішували протягом 0,5 год при температурі від -5 °С до 0 °С, потім нагрівали до 23 °С протягом 0,5 години і перемішували протягом 1 години при 23 °С. рН доводили до 6-7, додаючи 1,5 мл оцтової кислоти і 10 мл води. До двофазної суміші додавали 25 мл MeOH і 15 мл води. Після перемішування протягом 1 год продукт відфільтровували і промивали 20 мл MeOH/вода (1/1) і 30 мл води. Після сушіння у вакуумі при 50 °С отримували 4-хлор-2- (морфолінометил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбальдегід у вигляді брудно-білого порошку (3,39 г, вихід 76%): PXMC розраховано для $C_{19}H_{19}ClIN_3O_4S$ $[M+H]^+$: 420,07; Знайдено: 420,0; ^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,33 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,42 (м, 2H), 7,74 (м, 1H), 7,65 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 3,96 (м, 4H), 3,564 (м, 4H), 2,51 (м, 4H).

Приклад 4. Синтез 2,6-дифтор-3,5-диметоксианіліну
Схема 4



Етап 1: Синтез метилпентафторбензоату

До розчину пентафторбензойної кислоти (40 кг, 188,6 моль) в 68 л метанолу по краплях протягом 4,0 годин при 20-50 °С додавали $SOCl_2$ (29,2 кг, 245,2 моль, 1,3 екв.). Потім суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 17 годин. Метанол видаляли перегонкою у вакуумі, а залишок розчиняли в метилт-бутиловому етері (77 л). Розчин промивали насиченим $NaHCO_3$ (37 л), сушили над $MgSO_4$ і упарювали з отриманням метилпентафторбензоату у вигляді безбарвної олії (39 кг, вихід 91%): ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3,90 (с, 3H).

Етап 2: Синтез метил-4- (бензиламіно)-2,3,5,6-тетрафторбензоату.

Метилпентафторбензоат (39 кг, 172,5 моль) і N, N-диізопропілетиламін (26,8 кг, 207 моль, 1,2 екв.) розчиняли в N-метилпіролідіноні (39 л). Розчин бензиламіну (18,5 кг, 172,5 моль, 1,0 екв.) в 19,5 л N-метилпіролідінону додавали по краплях протягом 3,5 годин, підтримуючи внутрішню температуру нижче 50 °С. Отриману густу жовту суспензію нагрівали до 65 °С і перемішували ще 1 годину. Суміш виливали в 195 л розчину водної оцтової кислоти (10% оцтової кислоти і 90% H₂O), суспензію перемішували протягом 1 години і фільтрували. Осад на фільтрі промивали водою і гептаном і сушили при 35 °С у вакуумі, отримуючи метил-4-(бензиламіно)-2,3,5,6-тетрафторбензоат (38 кг, вихід 70%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37 (м, 5H), 4,67 (м, 2H), 4,58 (м, 1H), 3,93 (с, 3H).

Стадія 3. Синтез 4-(бензиламіно)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойної кислоти.

Метил-4-(бензиламіно)-2,3,5,6-тетрафторбензоат (38 кг, 121,3 моль) в метанолі (72 л) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N₂ у вигляді розчину NaOMe в метанолі (25 мас.%, 110,8 кг, 545,85 моль, 4,5 екв.) додавали по краплях протягом 3,0 год, підтримуючи температуру нижче 50 °С. Після нагрівання до 65-70 °С протягом 18 годин до реакційної суміші додавали 18 л води і отриманий розчин перемішували 1 час. Розчинник видаляли вакуумною перегонкою. Додавали воду (54 л) і отриманий розчин підкислювали до pH 2 за допомогою 37% HCl. Суміш тричі екстрагували етилацетатом (по 54 кг кожен). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (43 л) і концентрували насухо з утворенням твердої речовини. Тверду речовину розтирали з гептаном (43 л) для видалення домішок. Тверду речовину збирали і сушили при 40 °С у вакуумі з отриманням 4-(бензиламіно)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойної кислоти (35 кг, вихід 86%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,74 (с, 1H), 7,37 (м, 5H), 6,62 (с, 1H), 4,67 (м, 2H), 3,96 (с, 6H).

Етап 4: Синтез н-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианіліну.

4-(Бензиламіно)-3,5-дифтор-2,6-диметоксибензойну кислоту (17 кг) нагрівали у чистому вигляді до 75-85 °С в атмосфері азоту протягом 3-4 годин. Після завершення реакції додавали 40 л метил-трет-бутилового етеру і 20 л 1 М NaOH. Суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хв. Органічний шар відділяли і промивали водою (20 л) і розсолем (20 л). Органічну фазу концентрували при пониженому тиску, отримуючи сирий продукт. Неочищений продукт розтирали з гептаном і сушили при 35 °С у вакуумі з отриманням N-бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианіліну (12 кг, вихід 82%): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35 (м, 5H), 6,09 (м, 1H), 4,53 (м, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,85 (с, 6H).

Етап 5: Синтез 2,6-дифтор-3,5-диметоксианіліну.

N-Бензил-2,6-дифтор-3,5-диметоксианілін (24 кг, 85,9 моль) розчиняли в змішаних розчинниках етанолу (120 л) і оцтової кислоти (20 л) у вигляді форміату амонію (13,2 кг) і додавали 1,68 кг Pd/C. Суміш нагрівали при 50 °С протягом 2-3 годин. Потім реакційну суміш фільтрували через подушку з Celite®, промивали етанолом (1,2 л × 2) і концентрували. Неочищений продукт додавали до 80 л води, і отриману суспензію фільтрували. Неочищений продукт додавали до 60 л метил-трет-бутилового етеру і 2,5 кг активованого вугілля, і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Після фільтрації і концентрування отриману тверду речовину додавали до 36 л гептану і перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і сушили при 35 °С у вакуумі з отриманням 2,6-дифтор-3,5-диметоксианіліну у вигляді світло-коричневої твердої речовини (15,2 кг, вихід 93%): LCMS, розраховано для C₈H₁₀F₂NO₂ [M+H]⁺: 190,16 ; Знайдено: 190,1; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6,16 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,78 (с, 6H).

Приклад 5

Приготування і характеристика Форми I

Скляний реактор на 100 л і скляний реактор на 200 л були зібрані з верхньою мішалкою, конденсатором, термopарою, крапельною воронкою і впускним отвором для азоту, і кожен пристрій було продуто азотом. Метанол (1,39 л), метиленхлорид (21,7 л) і неочищений 3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3,4,7-тетрагідро-2H-піроло[3',2':5,6]піrido[4,3-d]піримідин-2-он (3330 г) завантажували послідовно в реактор ємністю 100 л, і реакційну суміш нагрівали до близько 33 °С і перемішували при близько 33 °С протягом близько 43 хвилин до отримання прозорого розчину. Реакційну суміш фільтрували через вбудований фільтр, використовуючи метиленхлорид (2,1 л), щоб промити реактор через фільтр. Фільтрат частково концентрували (з використанням 2 роторних випарювачів для зручності) у вакуумі при близько 30 °С до цільового залишкового загального об'єму 15,5 л (~ 4,6 л на кг завантаженого продукту). Залишок після перегонки (15,5 л) завантажували в реактор на 200 л, використовуючи фільтрований метиленхлорид (1,3 л), щоб полегшити перенесення. Реакційну суміш нагрівали близько до 39 °С і перемішували протягом близько 3 хвилин до отримання

прозорого розчину. Завантажили полірувальний фільтрований метил трет-бутиловий етер (23,1 л), підтримуючи температуру реакції близько на 39 °С. Реакційну суміш перемішували при близько 36 °С протягом близько 5,25 год, охолоджували до близько 30 °С і перемішували при близько 23 °С протягом близько 10,5 годин. Реакційну суміш фільтрували, і осад на фільтрі промивали метил трет-бутиловим етером (3,3 л), профільтрованим для полірування. Продукт сушили на повітрі на фільтрі протягом близько 3,25 год, а потім сушили у вакуумі при 25-50 °С з отриманням

3-(2,6-дифтор-3,5-диметоксифеніл)-1-етил-8-(морфолін-4-ілметил)-1,3,4,7-тетрагідро-2Н-піроло[3',2':5,6]піридо[4,3-*d*]піримідин-2-ону у вигляді твердої речовини від білого до брудно-білого кольору (3002 г, вихід 91,0%): РХМС розраховано для C₂₄H₂₈F₂N₅O₄ [M+H]⁺: 488,20; знайдено: 488,2; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,74 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,05 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,15 (м, 2H), 3,90 (с, 6H), 3,60 (м, 6H), 2,44 (м, 4H), 1,33 (м, 3H).

Згідно з аналізом XRPD, твердий продукт був підтверджений як кристалічна тверда речовина, що має Форму I. Діаграма XRD Форми I показана на Фігурі 1 і дані піків наведені нижче в Таблиці 1.

Таблиця 1

Пікові дані XRPD для Форми I

2-Тета	Висота	I%
3,8	194	2,5
6,8	7767	100
7,9	105	1,4
9,6	563	7,2
10,1	70	0,9
11,4	96	1,2
12,2	56	0,7
12,9	1131	14,6
13,4	132	1,7
14,4	327	4,2
15,9	181	2,3
17,6	217	2,8
18,2	91	1,2
18,6	723	9,3
19,4	550	7,1
19,9	174	2,2
20,5	192	2,5
21,8	77	1
22,3	197	2,5
22,6	752	9,7
24,0	133	1,7
24,8	127	1,6
25,4	1761	22,7
25,8	3393	43,7
26,2	5024	64,7
27,5	1568	20,2
28,4	120	1,5
29,5	205	2,6
30,0	88	1,1
30,7	75	1
31,0	81	1
31,8	112	1,4
32,7	64	0,8
33,7	69	0,9
34,5	62	0,8
36,6	72	0,9
37,9	76	1

Таблиця 1

Пікові дані XRPD для Форми I

2-Тета	Висота	I%
39,1	119	1,5
43,8	51	0,7

Форма I демонструє термограму DSC з піками ендотерми при температурах близько 201 °C і близько 276 °C. Фіг. 2 показує термограму DSC Форми I. Фіг. 3 показує термограму TGA Форми I.

Приклад 6

5 Методи і результати скринінгу кристалічних форм

Нові кристалічні форми сполуки Формули I були отримані різними методами скринінгу, описаними нижче. Форму I, як описано вище в Прикладі 5, використовували в якості вихідного матеріалу для сит, якщо не вказано інше.

Вимірювання розчинності

- 10 Форма I була насичена в різних системах розчинників (Таблиця 2) при 25 °C і 50 °C, які перемішували протягом 24 год і її розчинність вимірювали за допомогою ВЕРХ. Було виявлено, що Форма I повністю розчинна (> 50 мг/мл) у багатьох розчинниках, включаючи DMF (50 °C), DCM, хлороформ, ДМСО і DCM/MeOH (9/1) при 25 °C і 50 °C. Також було виявлено, що вона розчинна в більшості інших розчинників, але майже не розчиняється у воді, гептані і гексані,
- 15 мало розчинна в МТВЕ, толуені, ІРАС, метанолі і ІРА при 25°C. Її розчинність зазвичай підвищується у всіх розчинниках при 50 °C.

Таблиця 2

Скринінг розчинності

Розчинник	Розчинність при 25 °C (мг/мл)	Розчинність при 50 °C (мг/мл)
MeCN	5,39	8,39
Хлороформ	>50	>50
Дихлорметан	>50 ¹	>50
DCM/MeOH (9/1)	>50	>50
DMF	41,99	>50
1,4-Діоксан	2,23 ²	5,69 ²
Метанол	0,64 ³	2,05
2-Метоксиетанол	15,28	20,49
MIBK	0,43 ⁴	1,12
Толуен	0,45	0,82
Гексан	0,00	0,00
ТГФ	4,11	10,04 ⁵
Ацетон	2,68 ⁶	6,67
n-BuOH	0,82	1,65
МТВЕ	0,05 ⁷	0,19
ДМСО	>50 ⁸	>50
EtOH	0,97	2,73
EtOAc	0,70 ⁹	2,26
Етилформіат	4,16 ¹⁰	15,29
Гептан	0,00	0,00
Ізобутилацетат	0,46	0,58
ІРАС	0,88	1,33
1-Пропанол	1,16	2,50
ІРА	0,56	1,37
ІРА/вода (4/1)	5,35	8,77
МЕК	1,20	3,22

- 20 Примітка: 1. Розчинність Форми II в DCM; 2. Розчинність Форми III в 1,4-Діоксані; 3. Розчинність Форми VI в метанолі; 4. Розчинність Форми VII в MIBK; 5. Розчинність Форми XIII в THF 6. Розчинність Форми VIII в ацетоні; 7. Розчинність Форми IX в МТВЕ; 8. Після перемішування прозорого розчину 60 мг Форми I в 1 мл ДМСО отримували суспензію, і

розчинність насиченого розчину становила 6,13 мг/мл. 9. Розчинність Форми X в етилацетаті;
10. Розчинність Форми XI в етилформіаті

Екран фазової рівноваги при 25, 40 і 50 °C

5 Дослідження фазового врівноваження були розроблені для отримання інформації про переважну кристалічну форму для ідентифікації фаз. На підставі її розчинності в різних системах розчинників (Таблиця 2), Форма I була врівноважена в типовій групі розчинників при 25±1 °C (Таблиця 3), 40 °C (Таблиця 4a) і 50±1 °C (Таблиця 4). Після врівноваження супернатант видаляли центрифугуванням або тверду речовину фільтрували. XRPD використовували для вивчення морфології кристалічних форм в твердому стані.

10 Фазове врівноваження при 25 °C призвело до кількох поліморфних форм, включаючи Форму II (DCM, 9:1 DCM-MeOH), Форму III (1,4-діоксан, центрифугований), Форму IV ((1,4-діоксан, фільтрований), Форму V (1,4-діоксан, тверда кристалічна речовина з насиченого розчину), Форму VI (MeOH), Форму VII (MIBK), Форму VIII (ацетон і MEK), Форму IX (MTBE), Форму X (етилацетат), Форму XI (етилформіат), а також частково аморфні або аморфні форми (DMF, 15 DMSO і вода).

Урівноваження фаз при 40 °C призвело до Форми II (DCM, DCM/MeOH).

Урівноваження фаз при 50 °C призвело до утворення двох нових поліморфних форм, включаючи Форму XII (1,4-діоксан) і Форму XIII (THF). Форма VII отримана в результаті MIBK.

Таблиця 3

Форма кристалів для врівноваження фаз при 25 °C

Розчинник	Твердотільна форма
Немає даних	I
MeCN	I
Хлороформ	I
Дихлорметан	II
DCM/MeOH (9/1)	II
ДМФ	Деякі кристали + аморфні
1,4-Діоксан	III
1,4-Діоксан	IV
1,4-Діоксан	V
Метанол	VI
2-Метоксиетанол	I
MIBK	VII
Толуен	I
Гексан	I
ТГФ	I
Ацетон	VIII
n-BuOH	I
MTBE	IX
ДМСО	Аморфна + кристалічна форма
EtOH	I
EtOAc	X
Етилформіат	XI
Гептан	I
Ізобутилацетат	I
IPAc	I
1-Пропанол	I
IPA	I
IPA/вода (4/1)	I
Вода	Аморфний
MEK	VIII

Таблиця 4

Форма кристалів для врівноваження фаз при 50 °C

Розчинник	Твердотільна форма
Немає даних	I
MeCN	I
1,4-Діоксан	XII
MeOH	I
2-Метоксиетанол	I
MIBK	VII
Толуен	I
Гексан	I
ТГФ	XIII
Ацетон	I
n-BuOH	I
MTBE	I
EtOH	I
EtOAc	I
Етилформіат	I
Гептан	I
Ізобутилацетат	I
IPAc	I
1-Пропанол	I
IPA	I
IPA/вода (4/1)	I
Вода	I
МЕК	VIII-a

Таблиця 4а

Форма кристалів для врівноваження фаз при 40 °C

Форма I (мг)	Розчинник (мл)	Результат (Твердотільна форма)
100,2	DCM (0,5 мл)	Рідкий розчин (Форма II)
100,3	DCM/MeOH (9/1, 0,5 мл)	Рідкий розчин (Форма II)
100,4	DCM/MeOH/MTBE (0,47/0,03/0,7; 1,2 мл)	Додавали 0,5 мл DCM/MeOH для отримання прозорого розчину при 25 °C, додавали MTBE, щоб отримати суспензію (Форма I).
100,1	DCM/MeOH (0,47/0,03, 0,5 мл)	Рідкий розчин (Форма II)
99,01	DCM/MeOH (0,47/0,03; 0,6 мл)	Прозорий розчин

Сітка випаровування при 25 і 50 °C

- 5 Дослідження випаровування були проведені для визначення переважної кристалічної форми під час неконтрольованого осадження. Експерименти, які не призвели до утворення твердих частинок (тобто прозорих тонких плівок і олій), в подальшому не досліджувалися. XRPD використовувався для вивчення морфології твердого тіла кристалічних форм зразків після випаровування при 25 °C і 50 °C. Результати представлені в Таблиці 5 (25 °C) і Таблиці 6 (50 °C).
- 10

Таблиця 5

Ідентифікація кристалічної форми по випаровуванню при 25 °C

Розчинник	Твердотільна форма
Немає даних	I
MeCN	I
Хлороформ	I+IV
Дихлорметан	II-a
DCM/MeOH (9/1)	II-a
ДМФ	I
ДМФ	XIV
1,4-Діоксан	Аморфна + кристалічна форма
Метанол	Немає даних
2-Метокси-етанол	Немає даних
MIBK	Немає даних
Толуен	Немає даних
Гексан	Немає даних
ТГФ	I
Ацетон	I
n-BuOH	I
MTBE	II-a
ДМСО	XV
EtOH	I
EtOAc	I
Етилформіат	I
Гептан	Немає даних
Ізобутилацетат	I
IPAc	I
1-Пропанол	I
IPA	I
IPA/вода (4/1)	I
Вода	Немає даних
МЕК	I

Н/Д: Немає даних. Прозорий етерний розчин або кількість осаду занадто мала для аналізу за допомогою XRPD.

5

Таблиця 6

Ідентифікація кристалічної форми по випаровуванню при 50 °C

Розчинник	Твердотільна форма
Немає даних	I
MeCN	I
Хлороформ	I
ДХМ	II
DCM/MeOH (9/1)	I
ДМФ	I
1,4-Діоксан	I
Метанол	I
2-Метоксиетанол	I
MIBK	I
Толуен	Немає даних
Гексан	Немає даних
ТГФ	XVI
Ацетон	I

Таблиця 6

Ідентифікація кристалічної форми по випаровуванню при 50 °C

Розчинник	Твердотільна форма
n-BuOH	I
MTBE	Немає даних
DMCO	XVII
EtOH	I
EtOAc	I
Етилформіат	I
Гептан	Немає даних
Ізобутилацетат	I
IPAc	I
1-Пропанол	I
IPA	I
IPA/вода (4/1)	I
Вода	Немає даних
MEK	I

Н/Д: Немає даних. Прозорий етерний розчин або кількість осаду занадто мала для аналізу за допомогою XRPD.

Екран додавання антирозчинника

- 5 Насичені або майже насичені розчини Сполуки 1 отримували додаванням Форми I до розчинника. Додавали антирозчинник, щоб викликати осадження. В якості антирозчинників були обрані гептан, гексан, MTBE, вода, MeOH, IPA, IPAc, етилацетат і толуен. Експерименти, які не давали твердих частинок при додаванні антирозчинника, в подальшому не досліджувалися.

- 10 Додавання антирозчинника призвело до кількох поліморфних форм, включаючи Форму XVIII.
(хлороформ/гексан, DCM/толуен і DCM-MeOH/толуен) і Форма XIX (DCM/MeOH).

Таблиця 7

Додавання антирозчинника

Розчинник/Антирозчинник	Форма
MeCN (0,5 мл)/ MTBE (4 мл)	Немає даних
MeCN (0,5 мл)/ вода (4 мл)	Немає даних
Хлороформ (1 мл) ¹ / Гептан (3 мл)	I
Хлороформ (1 мл) ¹ / Гексан (3 мл)	XVIII
Хлороформ (1 мл) ¹ /MTBE (3 мл)	I
DCM (0,5 мл) ² / Гептан (0,5 мл)	I
DCM (0,5 мл) ² / Гексан (0,5 мл)	I
DCM (0,5 мл) ² / MTBE (1 мл)	I
DCM (0,5мл) ² / Толуен (4 мл)	XVIII
DCM (0,5 мл) ² / IPA (4 мл)	I
DCM (0,5 мл) ² / MeOH (5 мл)	XIX
DCM-MeOH (9/1, 0,5 мл) ³ / Гептан (0,5 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 мл) ³ / Гексан (0,5 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 мл) ³ / MTBE (1,0 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 мл) ³ / Толуен (4,0 мл)	XVIII
DCM-MeOH (9/1, 0,5 мл) ³ / IPA (4,0 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,5 мл) ³ / MeOH (3,0 мл)	I
DMF (насичений, 0,8 мл)/вода (4 мл)	I (основний) + аморфний
2-метоксіетанол (насичений, 0,7 мл)/вода (4 мл)	Немає даних
THF (насичений, 1,4 мл)/Гептан (3,6 мл)	I
THF (насичений, 1,5 мл)/Гексан (4 мл)	I
THF (насичений, 1,5 мл)/MTBE (4 мл)	Немає даних
THF (насичений, 1,5 мл)/вода (4 мл)	Немає даних

Примітки: Н/Д: немає даних, зразки були занадто малі для аналізу за допомогою XRPD.

1. Концентрація Сполуки 1 в хлороформі становить 83,7 мг/мл.

2. Концентрація Сполуки 1 в DCM становить 92 мг/мл.

5 3. Концентрація Сполуки 1 в DCM/MeOH (9:1) складає 80 мг/мл.

Екран зворотного складання

Насичені або майже насичені розчини Сполуки 1 були приготовлені в розчинниках, перерахованих в Таблиці 8, і додані до більшого обсягу змішаного антирозчинника (тобто гептану, гексану, MTBE, води, толуену, MeOH, IPA і етилацетату). Експерименти, які не давали

10 твердих частинок при додаванні до антирозчинника, в подальшому не досліджувалися.

Зворотне додавання призвело до кількох поліморфних форм, включаючи Форму XX (DCM/MTBE), Форму XXI (DCM/толуен) і Форму XXII (DCM-MeOH/MeOH) і Форму IX (THF/MTBE).

Таблиця 8

Зворотне складання

Розчинник/Антирозчинник	Форма
MeCN/ MTBE	Немає даних
MeCN/ вода	Немає даних
Хлороформ (1 мл) ¹ / Гептан (2 мл)	I
Хлороформ (1 мл) ¹ / Гексан (2,0 мл)	I
Хлороформ (1 мл) ¹ /MTBE (2,0 мл)	I
DCM (0,8 мл) ² / Гептан (4,0 мл)	I
DCM (0,8 мл) ² / Гексан (4,0 мл)	I
DCM (0,8 мл) ² / MTBE (4,0 мл)	XX
DCM (0,8 мл) ² / Толуен (4,0 мл)	XXI
DCM (0,8 мл) ² / IPA (4,0 мл)	I
DCM (0,8 мл) ² / MeOH (4 мл)	I
DCM (0,8 мл) ² / IPAc (4 мл)	I
DCM (0,8 мл) ² / EtOAc (4 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 мл) ³ / Гептан (4,0 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 мл) ³ / Гексан (4,0 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 мл) ³ / MTBE (4,0 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 мл) ³ / Толуен (4,0 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 мл) ³ / IPA (4,0 мл)	I
DCM-MeOH (9/1, 0,8 мл) ³ / MeOH (4,0 мл)	XXII
DMF (насичений, 0,8 мл)/вода (4 мл)	I (основний) + аморфний
Зразок 1922-120-7-2-8 сушили на повітрі протягом 18 год.	I
THF (насичений, 1,5 мл)/Гептан (4,0 мл)	I
THF (насичений, 1,5 мл)/Гексан (4,0 мл)	I
THF (насичений, 1,5 мл)/MTBE (4 мл)	IX
THF (насичений, 1,5 мл)/вода (4 мл)	Немає даних

Примітки: Н/Д: немає даних, зразки були занадто малі для аналізу за допомогою XRPD.

1. Концентрація Сполуки 1 в хлороформі становить 83,7 мг/мл.

2. Концентрація Сполуки 1 в DCM становить 55 мг/мл.

3. Концентрація Сполуки 1 в DCM/MeOH (9:1) складає 80 мг/мл.

15 Охолодження насиченого розчину

Насичені розчини охолоджували при різкому охолодженні близько до -20 °C, щоб викликати осадження більш високих енергетичних форм. Типові розчинники були обрані на підставі даних про розчинність, виміряних при 25 °C і 50 °C. Досліджувані розчинники та кристалічна форма зразка в кожному з розчинників представлені в Таблиці 4.

20 При різкому охолодженні насичених розчинів отримували Форму XXIII (дихлорметан).

Таблиця 9

Ідентифікація форми кристалів після гартувального охолодження

Розчинник	Форма
MeCN (відфільтровано після охолодження протягом 5 год. при -20 °C.)	I
Хлороформ	Немає даних
Дихлорметан (відфільтровано після охолодження протягом 3 год. при -20 °C.)	XXIII
DCM/MeOH (9/1)	Немає даних
ДМФ	Немає даних
1,4-Діоксан	Немає даних
2-Метоксиетанол	Немає даних
THF (відфільтровано після охолодження протягом 3 год. при -20 °C.)	XIII-a
Етилформіат	Немає даних
IPA/вода (4/1)	Немає даних

Н/д: етер - прозорий розчин або кількість осаду занадто мала для аналізу за допомогою XRPD.

Приклад 7

Стійкість кристалічних форм.

5 Кристалізація насиченого розчину з циклами нагрівання та охолодження

Насичені розчини готували при 30 °C або 50 °C і повільно охолоджували на бані з використанням запрограмованої циркуляційної бані. Утворену суспензію потім нагрівали до 50 °C протягом 2 годин і потім охолоджували до 5 °C протягом 2 годин. Цей процес повторювали протягом 3 днів, і тверду речовину відфільтровували для подальшого аналізу.

10 Результати наведені у таблиці 10.

У циклах нагрівання і охолодження (Таблиця 10) були ідентифіковані дві нові Форми, включаючи Форму XXIV (DMF) та Форму XXV (DMSO).

Таблиця 10

Кристалізація насиченого розчину з циклами нагрівання та охолодження

Розчинник	Твердотільна форма
MeCN	I
ДМФ	XXIV
1,4-Діоксан	XIII
2-Метоксиетанол	I
ТГФ	I
Ацетон	VIII
ДМСО (майже насичений розчин перемішували і отримували суспензію)	XXV
Етилформіат	I
IPA/ВОДА (4/1)	I

15 Змішані зразки поліморфів Сполуки 1 в IPA, EtOH і ацетонітрилі

Щоб оцінити перетворення твердих форм Сполуки 1, конкурентні експерименти з суспензіями проводили наступним чином. До насиченого розчину Форми I в розчиннику, як зазначено в Таблиці 11, додавали Форму I (5 мг), потім по 5 мг кожної з Форм від II до Форми XXVI.

20 Суспензію перемішували протягом ночі, фільтрували і аналізували за допомогою XRPD. Результати в Таблиці 11 показали, що Форма I, мабуть, найбільш стабільна в IPA, етанолі і ацетонітрилі.

Таблиця 11

Змішані зразки в різних розчинниках (порівняльні суспензії)

Розчинник	Твердотільна форма
Ізо-пропанол (1,7 мл)	Форма I
Етанол (1,7 мл)	Форма I
Ацетонітрил (1,7 мл)	Форма I

Змішані зразки поліморфів Сполуки 1 в дихлорметані/метанолі (9/1)

- 5 Порівняльний експеримент із суспензією проводили в суміші дихлорметан/метанол (9/1) відповідно до процедури, наведеної в таблиці 12. Суміш форм (від Форми I до Форми XXVI) перетворювалася в Форму II через 15 хвилин, як показує XRPD, в різні моменти часу, включаючи 15 хвилин, 1 годину, 18 годин і 3 дні, що вказує на стабільне отримання Форми II. Форма II є стабільною поліморфною формою в системі розчинників.

Таблиця 12

Порівняльний експеримент із суспензією

ОР#	Дія	Результат
1	Мутний розчин 97 мг Форми I в DCM/MeOH (9:1, 0,6 мл) додавали до суміші по 5 мг кожної з поліморфів Сполуки 1 (від Форми I до Форми XXVI).	
2	Перемішують протягом 15 хв, XRPD (Форма II).	Форма II
3	Перемішують протягом 60 хв, XRPD (Форма II).	Форма II
4	Перемішують протягом 18 год, XRPD (Форма II).	Форма II
5	Перемішують протягом 3 днів, XRPD (Форма II).	Форма II

10

Перетворення Форми II в Форму I в різних розчинниках

Форму II перетворили в форму I в ацетонітрилі, етанолі і IPA відповідно, як описано в таблиці 13.

Таблиця 13

Перетворення Форми II в Форму I в різних розчинниках

ОР#	Форма II	Розчинник (мл)	Результат
1	18 мг	MeCN (0,7)	Форма I
2	18 мг	IPA (0,7)	Форма I
3	18 мг	EtOH (0,7)	Форма I

15

Приклад 8

Приготування і характеристика Форми II

20 Близько 3 мл насиченого розчину Форми I в DCM випарювали на повітрі без перемішування при 50 ± 1 °C з отриманням твердої речовини, яку характеризували XRPD, DSC і TGA як Форму II.

Таблиця 14

Пікові дані XRPD для Форми II

2-Тета	Висота	I%
6,8	3218	100
8,0	46	1,4
9,5	412	12,8
12,8	134	4,2
13,3	118	3,7

Таблиця 14

Пікові дані XRPD для Форми II

2-Тета	Висота	I%
16,3	102	3,2
17,5	53	1,6
19,0	134	4,2
19,4	63	2
20,5	115	3,6
22,6	382	11,9
25,8	505	15,7
26,2	679	21,1
27,4	247	7,7
29,4	63	2

Форма II демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °С. Фіг. 5 показує термограму DSC Форми II. Фіг. 6 показує термограму TGA Форми II.

Приклад 9

5 Приготування і характеристика Форми II-а

Близько 3 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в DCM випарювали на повітрі без перемішування при 25 ± 1 °С з отриманням твердої речовини, яку характеризували XRPD, DSC і TGA як Форму II-а.

Таблиця 15

Пікові дані XRPD для Форми II-а

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

Форма II-а показує термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 275 °С. Фіг. 8 представляє термограму DSC Форми IIa. Фіг. 9 показує термограму TGA Форми IIa.

Приклад 10

15 Отримання і характеристика Форми III

Близько до 5 мл мутного розчину Форми I Сполуки 1, приготованих в 1,4-діоксані, додавали близько 20 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при 25 ± 1 °С протягом 2 днів, з яких супернатант видаляли центрифугуванням. Тверду речовину аналізували за допомогою XRPD як Форму III.

Пікові дані XRPD для Форми III

2-Тета	Висота	I%
3,5	532	50,1
6,7	151	14,2
7,4	37	3,5
8,5	203	19,1
9,3	56	5,3
9,9	113	10,7
10,7	109	10,3
11,3	38	3,6
13,9	627	59,1
15,0	388	36,6
15,3	493	46,5
16,0	170	16
16,8	366	34,5
18,6	1061	100
19,3	209	19,7
20,5	104	9,8
21,5	478	45,1
22,1	98	9,2
22,9	253	23,8
23,4	193	18,2
24,2	392	36,9
25,2	58	5,5
25,9	257	24,2
26,5	107	10,1
27,6	71	6,7
28,2	115	10,8
29,3	136	12,8
30,2	96	9
30,9	60	5,7
31,2	62	5,8
32,5	60	5,7
33,1	73	6,9
34,4	54	5,1
36,1	60	5,7
41,0	70	6,6
42,7	42	4
43,2	36	3,4

Форма III показує термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 101 °С, близько 204 °С і близько 276 °С. Фіг. 11 показує термограму DSC Форми III. Фіг. 12 показує термограму TGA Форми III.

Приклад 11

Приготування і характеристика Форми IV

До близько 5 мл насичених або непрозорих розчинів Форми I Сполуки 1, приготованих в 1,4-діоксані, додавали близько 20 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при 25 ± 1 °С протягом 6 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму IV.

Пікові дані XRPD для Форми IV

2-Тета	Висота	I%
5,8	83	2,2
10,1	1486	39,4
11,5	374	9,9
13,0	1078	28,6
14,0	2326	61,6
14,8	426	11,3
15,6	1027	27,2
17,3	928	24,6
18,4	2315	61,3
20,2	567	15
21,0	162	4,3
21,4	523	13,9
22,2	3642	96,5
22,7	1261	33,4
23,5	225	6
24,3	3775	100
26,4	2703	71,6
26,8	1150	30,5
28,0	515	13,6
29,3	140	3,7
30,0	322	8,5
30,5	471	12,5
32,1	233	6,2
32,7	326	8,6
34,0	726	19,2
34,6	218	5,8
36,1	305	8,1
37,9	506	13,4
39,6	323	8,6
40,6	106	2,8
41,4	81	2,1
43,6	183	4,8
44,1	126	3,3

Форма IV показує термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 109 °С, близько 203 °С і близько 278 °С. Фіг. 14 показує термограму DSC Форми IV. Фіг. 15 показує термограму TGA Форми IV.

Приклад 12

Приготування і характеристика Форми V

Насичений розчин Форми I Сполуки 1 поміщали у витяжну шафу на більш ніж 30 днів з отриманням кристалічної твердої речовини, яку фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму V.

Пікові дані XRPD для Форми V

2-Тета	Висота	I%
6,7	833	1,3
7,4	64827	100
9,5	70	0,1
10,9	518	0,8
11,5	823	1,3
12,4	104	0,2
13,8	761	1,2
14,8	17728	27,3
15,3	750	1,2
16,1	243	0,4
17,0	268	0,4
17,4	850	1,3
18,2	140	0,2
19,2	226	0,3
20,2	219	0,3
20,5	840	1,3
21,3	2445	3,8
22,0	1989	3,1
22,3	11335	17,5
23,2	478	0,7
23,9	313	0,5
24,2	148	0,2
25,9	331	0,5
26,3	217	0,3
26,7	649	1
27,2	195	0,3
28,1	331	0,5
29,2	690	1,1
30,0	88	0,1
30,4	94	0,1
31,6	137	0,2
33,1	219	0,3
34,4	87	0,1
35,2	91	0,1
36,8	184	0,3
37,6	829	1,3
42,9	219	0,3

Форма V показує термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 91 °C, близько 203 °C і близько 276 °C. Фіг. 17 показує термограму DSC Форми V.

5 Приклад 13

Приготування і характеристика Форми VI

До близько 5 мл насичених або мутних розчинів Форми I Сполуки 1, приготованих в метанолі, додавали близько 20 мг Сполуки 1, Форми I, з подальшим перемішуванням при 25 ± 1 °C протягом 3 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму VI.

10

Таблиця 19

Пікові дані XRPD для Форми VI

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

Форма VI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 275 °С. Фіг. 19 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми VI. Фіг. 20 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми VI.

Приклад 14

Приготування і характеристика Форми VII

близько до 5 мл насичених або непрозорих розчинів Форми I Сполуки 1, приготованих в метилізобутилкетоні, додавали близько 20 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при 25 ± 1 °С протягом 3 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму VII.

Таблиця 20

Пікові дані XRPD для Форми VII

2-Тета	Висота	I%
8,2	116	15,1
9,8	768	100
12,3	96	12,5
15,4	519	67,6
16,0	84	10,9
16,2	132	17,2
17,4	93	12,1
17,9	223	29
18,8	375	48,8

Таблиця 20

Пікові дані XRPD для Форми VII

2-Тета	Висота	I%
19,6	554	72,1
20,1	357	46,5
21,1	266	34,6
22,3	191	24,9
22,8	127	16,5
23,1	130	16,9
23,7	112	14,6
24,3	236	30,7
25,5	139	18,1
26,7	74	9,6
27,6	48	6,3
29,3	62	8,1
29,7	67	8,7
30,5	40	5,2
32,1	37	4,8
35,9	32	4,2
38,6	58	7,6
42,1	56	7,3

Форма VII показує термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 88 °С, близько 201 °С і близько 276 °С. Фіг. 22 показує термограму DSC Форми VII. Фіг. 23 показує термограму TGA Форми VII.

5 Приклад 15

Приготування і характеристика Форми VIII

До близько 5 мл мутних розчинів Форми I Сполуки 1, отриманих в ацетоні, додавали близько 20 мг Сполуки 1, Форми I, з подальшим перемішуванням при 25 ± 1 °С протягом 3 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму VIII.

10

Таблиця 21

Пікові дані XRPD для Форми VIII

2-Тета	Висота	I%
9,1	953	39,6
9,9	196	8,1
15,2	409	17
16,7	650	27
18,2	2409	100
18,6	589	24,4
20,2	2079	86,3
21,4	196	8,1
22,5	768	31,9
23,8	64	2,7
24,6	701	29,1
25,4	83	3,4
26,8	376	15,6
27,5	123	5,1
29,8	376	15,6
30,6	64	2,7
31,4	239	9,9
32,0	61	2,5

Таблиця 21

Пікові дані XRPD для Форми VIII

2-Тета	Висота	I%
34,8	87	3,6
35,9	162	6,7
40,0	50	2,1

Форма VIII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і близько 277 °C. Фіг. 25 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми VIII. Фіг. 26 показує термограму TGA Сполуки 1, Форми VIII.

5 Приклад 16

Приготування і характеристика Форми VIII-а

До близько 5 мл мутних розчинів Форми I Сполуки 1, отриманих в метилетилкетоні, додавали близько 30 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при 50 ± 1 °C протягом 2 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму VIII-а.

10

Таблиця 22

Пікові дані XRPD для Форми VIII-а

2-Тета	Висота	I%
7,7	104	1,7
8,9	1887	30,7
9,7	311	5,1
14,6	346	5,6
15,0	492	8
15,5	230	3,7
16,2	1484	24,1
18,0	6145	100
18,4	1644	26,8
19,3	291	4,7
19,9	6032	98,2
21,1	1654	26,9
22,0	2276	37
22,9	144	2,3
23,5	804	13,1
24,1	1923	31,3
24,3	1489	24,2
25,3	429	7
25,8	202	3,3
26,3	846	13,8
27,1	516	8,4
28,0	144	2,3
28,5	100	1,6
29,1	317	5,2
29,5	1196	19,5
30,2	84	1,4
30,9	570	9,3
31,3	541	8,8
31,6	271	4,4
32,1	90	1,5
32,6	439	7,1
34,1	187	3
35,5	643	10,5

Таблиця 22

Пікові дані XRPD для Форми VIII-а

2-Тета	Висота	I%
36,1	172	2,8
36,9	143	2,3
38,0	187	3
39,4	276	4,5
40,4	82	1,3
41,0	116	1,9
42,1	181	2,9
42,7	92	1,5

Приклад 17

Отримання і характеристика Форми IX

- 5 До близько 5 мл мутних розчинів Форми I Сполуки 1, отриманих в MTBE, додавали близько 20 мг Сполуки 1, Форми I, з подальшим перемішуванням при 25 ± 1 °C протягом 3 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму IX.

Таблиця 23

Пікові дані XRPD для Форми IX

2-Тета	Висота	I%
8,5	424	31
9,2	982	71,8
12,1	521	38,1
13,9	304	22,2
14,6	813	59,5
15,6	692	50,6
16,8	361	26,4
18,6	893	65,3
19,3	413	30,2
22,4	1188	86,9
22,9	1367	100
24,6	528	38,6
26,1	107	7,8
29,4	259	18,9
30,1	98	7,2
31,4	339	24,8
32,8	62	4,5
35,7	67	4,9

- 10 Форма IX демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і близько 276 °C. Фіг. 29 показує термограму DSC Форми IX. Фіг. 30 показує термограму TGA Форми IX.

Приклад 18

Приготування і характеристика Форми X

- 15 До близько 5 мл мутних розчинів Форми I Сполуки 1, приготованих в етилацетаті, додавали близько 20 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при 25 ± 1 °C протягом 3 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму X.

Таблиця 24

Пікові дані XRPD для Форми X

2-Тета	Висота	I%
4,9	113	9,6
10,1	971	82,7
11,3	167	14,2
12,3	95	8,1
13,7	63	5,4
14,6	696	59,3
15,4	603	51,4
15,7	1174	100
17,2	186	15,8
18,1	974	83
19,5	245	20,9
20,0	637	54,3
22,3	912	77,7
23,8	234	19,9
25,3	370	31,5
25,7	495	42,2
26,3	579	49,3
30,3	56	4,8
30,9	56	4,8
32,0	128	10,9
34,4	101	8,6
37,8	46	3,9

Форма X демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 202 °C і близько 276 °C. Фіг. 32 показує термограму DSC Форми X. Фіг. 33 показує термограму TGA Форми X.

5

Приклад 19

Приготування і характеристика Форми XI

До близько 5 мл мутних розчинів Форми I Сполуки 1, приготованих в етилформіаті, додавали близько 20 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при 25 ± 1 °C протягом 3 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму XI.

10

Таблиця 25

Пікові дані XRPD для Форми XI

2-Тета	Висота	I%
3,9	381	42,9
4,3	231	26
7,5	548	61,6
8,6	70	7,9
11,8	70	7,9
13,0	889	100
13,7	167	18,8
15,0	156	17,5
16,5	104	11,7
17,3	377	42,4
19,1	207	23,3
19,9	340	38,2
21,4	557	62,7

Таблиця 25

Пікові дані XRPD для Форми XI

2-Тета	Висота	I%
22,2	117	13,2
22,8	442	49,7
23,7	86	9,7
24,6	68	7,6
25,2	646	72,7
26,2	418	47
26,9	255	28,7
27,7	178	20
29,4	131	14,7
30,3	115	12,9
31,0	83	9,3
31,5	66	7,4
33,3	125	14,1
33,9	67	7,5
35,7	78	8,8
37,4	54	6,1
40,3	59	6,6
42,6	56	6,3

Форма XI демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 141 °C і близько 279 °C. Фіг. 35 показує термограму DSC Форми XI. Фіг. 36 показує термограму TGA Форми XI.

5 Приклад 20

Приготування і характеристика Форми XII

До близько 5 мл непрозорих розчинів Форми I Сполуки 1, приготованих в 1,4-діоксані, додавали близько 30 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при 50 ± 1 °C протягом 2 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму XII.

10

Таблиця 26

Пікові дані XRPD для Форми XII

2-Тета	Висота	I%
3,9	151	12,4
7,5	161	13,3
9,8	199	16,4
11,5	112	9,2
12,9	233	19,2
14,1	721	59,4
14,9	87	7,2
17,3	391	32,2
18,3	797	65,7
20,5	128	10,6
22,1	1213	100
22,7	719	59,3
23,6	140	11,5
24,3	408	33,6
26,3	844	69,6
26,9	178	14,7
28,3	69	5,7
30,5	138	11,4

Таблиця 26

Пікові дані XRPD для Форми XII

2-Тета	Висота	I%
32,6	71	5,9
34,1	154	12,7
36,3	89	7,3
37,8	119	9,8
39,5	70	5,8

Форма XII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 105 °C і близько 276 °C. Фіг. 38 показує термограму DSC Форми XII. Фіг. 39 показує термограму TGA Форми XII.

5 Приклад 21

Приготування і характеристика Форми XIII

До близько 5 мл мутних розчинів Форми I Сполуки 1, приготованих в ТГФ, додавали близько 30 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при 50 ± 1 °C протягом 2 днів, які фільтрували і аналізували за допомогою XRPD у вигляді Форми XIII.

10

Таблиця 27

Пікові дані XRPD для Форми XIII

2-Тета	Висота	I%
4,0	162	11,3
7,7	1438	100
10,9	166	11,5
11,6	175	12,2
14,2	302	21
15,2	629	43,7
15,7	1150	80
16,6	78	5,4
17,8	368	25,6
19,0	424	29,5
21,9	922	64,1
22,2	436	30,3
23,1	1034	71,9
25,6	595	41,4
26,1	1333	92,7
31,6	89	6,2
34,8	80	5,6
37,0	143	9,9

Форма XIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. Фіг. 41 показує термограму DSC Форми XIII. Фіг. 42 показує термограму TGA Форми XIII.

Приклад 22

15

Приготування і характеристика Форми XIII-a

Близько 10 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в ТГФ, виготовленого за 35 °C, гасили до температури близько -20 °C і витримували при температурі протягом 3 годин з отриманням тонкої суспензії, яку фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму XIII-a.

Таблиця 28

Пікові дані XRPD для Форми XIII-а

2-Тета	Висота	I%
3,6	132	4,8
6,9	1047	38,2
7,7	2739	100
8,3	289	10,6
9,5	156	5,7
10,4	760	27,7
10,9	208	7,6
11,4	169	6,2
12,1	259	9,5
14,4	241	8,8
15,2	864	31,5
17,3	223	8,1
18,6	425	15,5
19,7	565	20,6
20,1	177	6,5
20,6	113	4,1
21,5	687	25,1
22,3	297	10,8
22,6	562	20,5
23,0	459	16,8
25,5	541	19,8
26,2	942	34,4
27,5	233	8,5
28,3	160	5,8
31,2	88	3,2

Форма XIII-а демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 75 °C і близько 276 °C. Фіг. 44 показує термограму DSC Форми XIIIa.

5 Приклад 23

Приготування і характеристика Форми XIV

Приблизно 2,0 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1 у ДМФ випарювали на повітрі без перемішування при 25 ± 1 °C і отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD як Форму XV.

10

Таблиця 29

Пікові дані XRPD для Форми XIV

2-Тета	Висота	I%
7,0	722	84,5
8,6	175	20,5
9,2	179	21
9,6	249	29,2
10,3	241	28,2
11,5	218	25,5
12,2	173	20,3
12,8	79	9,3
13,5	62	7,3
14,1	854	100
14,5	289	33,8

Таблиця 29

Пікові дані XRPD для Форми XIV

2-Тета	Висота	I%
16,1	488	57,1
16,8	55	6,4
17,6	246	28,8
18,3	240	28,1
18,7	198	23,2
19,3	283	33,1
20,0	805	94,3
20,9	136	15,9
22,0	661	77,4
22,3	407	47,7
22,9	339	39,7
23,6	123	14,4
24,0	70	8,2
25,8	774	90,6
26,2	365	42,7
27,5	97	11,4
29,0	106	12,4
30,2	66	7,7
33,2	45	5,3
34,7	90	10,5
36,7	47	5,5

Форма XIV показує термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 78 °С, близько 118 °С і близько 277 °С. Фіг. 46 показує термограму DSC Форми XIV. Фіг. 47 показує термограму TGA Форми XIV.

5 Приклад 24

Приготування і характеристика Форми XV

Приблизно 2,0 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1 у ДМСО випарювали на повітрі без перемішування при 25 ± 1 °С і отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD як Форму XV.

10

Таблиця 30

Пікові дані XRPD для Форми XV

2-Тета	Висота	I%
3,9	120	8,1
8,9	172	11,6
9,2	419	28,2
14,3	59	4
15,2	59	4
15,6	279	18,8
16,6	183	12,3
18,5	1485	100
19,8	74	5
20,3	294	19,8
21,1	122	8,2
21,4	470	31,6
21,8	289	19,5
22,4	1467	98,8
23,2	86	5,8

Таблиця 30

Пікові дані XRPD для Форми XV

2-Тета	Висота	I%
23,8	133	9
24,5	221	14,9
24,9	220	14,8
25,5	129	8,7
25,8	218	14,7
27,2	136	9,2
28,0	97	6,5
29,4	129	8,7
30,0	320	21,5
31,1	339	22,8
31,9	267	18
32,4	208	14
33,2	342	23
33,7	135	9,1
35,1	93	6,3
36,0	55	3,7
36,7	109	7,3
37,2	70	4,7
38,7	83	5,6
40,0	56	3,8
42,8	160	10,8
43,1	126	8,5

Форма XV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 119 °C і близько 276 °C. Фіг. 49 показує термограму DSC Форми XV. Фіг. 50 показує термограму TGA Форми XV.

5 Приклад 25

Приготування і характеристика Форми XVI

Приблизно 4,0 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1 у ТГФ випарювали на повітрі без перемішування при 50 ± 1 °C і отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD як Форму XVI.

10

Таблиця 31

Пікові дані XRPD для Форми XVI

2-Тета	Висота	I%
6,8	907	68,7
9,4	327	24,8
10,1	170	12,9
10,7	440	33,3
11,4	169	12,8
12,1	143	10,8
12,8	66	5
13,3	62	4,7
14,0	758	57,4
14,9	1320	100
16,0	364	27,6
17,5	277	21
18,2	150	11,4
18,5	209	15,8

Таблиця 31

Пікові дані XRPD для Форми XVI

2-Тета	Висота	I%
19,2	222	16,8
19,9	951	72
20,9	218	16,5
22,2	691	52,3
22,7	168	12,7
23,5	335	25,4
24,5	276	20,9
25,4	338	25,6
25,7	573	43,4
26,1	529	40,1
27,3	241	18,3
29,0	72	5,5
30,2	603	45,7
32,5	49	3,7
36,6	168	12,7

Форма XVI демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °C. Фіг. 52 показує термограму DSC Форми XVI. Фіг. 53 показує термограму TGA Форми XVI.

5 Приклад 26
Приготування і характеристика Форми XVII

Приблизно 2,0 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1 у ДМСО випарювали на повітрі без перемішування при 50 ± 1 °C і отриману тверду речовину аналізували за допомогою XRPD як Форму XVII.

10

Таблиця 32

Пікові дані XRPD для Форми XVII

2-Тета	Висота	I%
3,8	135	0,6
7,9	96	0,4
8,8	52	0,2
10,1	57	0,3
14,1	86	0,4
15,7	3210	14,8
15,9	179	0,8
16,2	178	0,8
16,5	240	1,1
18,1	2253	10,4
18,4	21691	100
18,8	292	1,3
20,1	304	1,4
21,0	52	0,2
21,7	817	3,8
22,3	117	0,5
24,0	153	0,7
24,5	736	3,4
24,8	56	0,3
25,6	147	0,7
28,4	107	0,5

Таблиця 32

Пікові дані XRPD для Форми XVII

2-Тета	Висота	I%
29,3	339	1,6
29,9	148	0,7
30,1	95	0,4
31,7	81	0,4
32,2	3360	15,5
32,5	259	1,2
33,0	61	0,3
33,5	75	0,3
34,9	270	1,2
35,8	88	0,4
36,4	59	0,3
37,0	174	0,8
38,7	286	1,3
39,7	276	1,3
40,7	185	0,9
41,9	242	1,1
43,2	46	0,2

Форма XVII демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 119 °C і близько 276 °C. Фіг. 55 показує термограму DSC Форми XVII. Фіг. 56 показує термограму TGA Форми XVII.

5 Приклад 27

Приготування і характеристика Форми XVIII

близько до 1 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1, приготованого в хлороформі, додавали 3,0 мл гексану з отриманням суспензії, яку фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму XVIII.

10

Таблиця 33

Пікові дані XRPD для Форми XVIII

2-Тета	Висота	I%
6,8	958	17,2
9,4	5580	100
10,3	985	17,7
11,9	1397	25
12,6	792	14,2
13,4	798	14,3
13,9	389	7
14,6	3188	57,1
16,2	1820	32,6
17,5	1759	31,5
18,3	939	16,8
18,8	3352	60,1
19,7	288	5,2
20,8	744	13,3
21,4	545	9,8
22,3	2328	41,7
22,7	3594	64,4
23,6	360	6,5
24,0	557	10

Пікові дані XRPD для Форми XVIII

2-Тета	Висота	I%
24,6	73	1,3
25,4	1582	28,4
26,0	506	9,1
26,6	1676	30
27,0	101	1,8
27,9	219	3,9
28,5	303	5,4
29,4	671	12
29,9	447	8
30,8	626	11,2
31,5	136	2,4
33,4	157	2,8
33,7	232	4,2
34,4	116	2,1
34,8	77	1,4
36,1	594	10,6
36,8	108	1,9
38,0	154	2,8
38,2	269	4,8
40,4	141	2,5
40,9	81	1,5
41,4	91	1,6
42,0	77	1,4
42,6	91	1,6
43,0	98	1,8
44,0	126	2,3

Форма XVIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °С. Фіг. 58 показує термограму DSC Форми XVIII. Фіг. 59 показує термограму TGA Форми XVIII.

5 Приклад 28

Приготування і характеристика Форми XIX

близько до 0,5 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1, приготованого в ДХМ, додавали 5,0 мл метанолу з отриманням суспензії, яку фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як Форму XIX.

10

Таблиця 34

Пікові дані XRPD для Форми XIX

2-Тета	Висота	I%
3,9	188	4,2
4,7	44	1
6,7	986	22,1
8,5	83	1,9
9,4	459	10,3
10,0	1260	28,3
11,3	189	4,2
12,0	151	3,4
12,6	106	2,4
13,6	593	13,3

Таблиця 34

Пікові дані XRPD для Форми XIX

2-Тета	Висота	I%
14,3	257	5,8
14,9	232	5,2
15,7	106	2,4
16,7	205	4,6
17,4	971	21,8
18,0	4459	100
19,4	186	4,2
20,2	1645	36,9
20,5	420	9,4
21,4	1036	23,2
22,1	980	22
22,8	252	5,7
23,4	161	3,6
24,0	186	4,2
24,8	397	8,9
25,0	682	15,3
26,0	263	5,9
26,9	357	8
27,3	105	2,4
28,1	77	1,7
28,6	216	4,8
30,2	207	4,6
31,3	188	4,2
31,7	362	8,1
33,8	108	2,4
34,6	53	1,2
35,7	56	1,3
37,3	91	2
39,0	112	2,5
40,1	67	1,5
41,8	63	1,4
42,2	57	1,3

Форма XIX демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °С. Фіг. 61 показує термограму DSC Форми XIX. Фіг. 62 показує термограму TGA Форми XIX.

Приклад 29

5 Приготування і характеристика Форми XX

До 4,0 мл МТВЕ додавали 0,8 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1, приготованого в дихлорметані, з отриманням суспензії, яку фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як XX.

Таблиця 35

Пікові дані XRPD для Форми XX

2-Тета	Висота	I%
3,6	121	1,4
9,2	8874	100
12,1	349	3,9
13,9	395	4,5
14,7	3145	35,4

Таблиця 35

Пікові дані XRPD для Форми XX

2-Тета	Висота	I%
15,6	1104	12,4
16,9	507	5,7
18,6	2044	23
19,4	187	2,1
21,1	84	0,9
22,3	1340	15,1
22,5	2189	24,7
23,0	5723	64,5
24,7	1414	15,9
25,5	232	2,6
26,1	140	1,6
28,3	66	0,7
29,5	1207	13,6
30,1	146	1,6
31,4	456	5,1
32,0	219	2,5
32,8	326	3,7
34,8	56	0,6
36,0	185	2,1
37,1	121	1,4
38,2	113	1,3
38,8	63	0,7
41,9	265	3

Форма XX показує термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 108 °С, близько 202 °С і близько 277 °С. Фіг. 64 показує термограму DSC Форми XX. Фіг. 65 показує термограму TGA Форми XX.

5 Приклад 30

Приготування і характеристика Форми XXI

До 4,0 мл толуену додавали 0,8 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1, приготованого в суміші дихлорметану, з отриманням суспензії, яку фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як XXI.

10

Таблиця 36

Пікові дані XRPD для Форми XXI

2-Тета	Висота	I%
3,9	150	5,9
6,5	158	6,3
6,9	116	4,6
9,2	81	3,2
10,3	2523	100
11,3	130	5,2
12,2	187	7,4
13,2	319	12,6
14,2	1367	54,2
17,5	439	17,4
19,4	379	15
20,7	1031	40,9
21,5	112	4,4

Таблиця 36

Пікові дані XRPD для Форми XXI

2-Тета	Висота	I%
22,6	1331	52,8
24,2	2072	82,1
26,5	149	5,9
27,1	458	18,2
28,5	147	5,8
33,3	57	2,3
35,8	77	3,1
36,8	125	5
42,9	102	4

Форма XXI демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 201 °C і близько 277 °C. Фіг. 67 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XXI.

Приклад 31

5 Приготування і характеристика Форми XXII

До 4,0 мл метанолу додавали 0,8 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1, приготованого в суміші дихлорметану і метанолу (9:1), з отриманням суспензії, яку фільтрували і аналізували за допомогою XRPD як XXII.

Таблиця 37

Пікові дані XRPD для Форми XXII

2-Тета	Висота	I%
3,5	118	6,1
4,7	70	3,6
6,8	1950	100
7,9	59	3
9,4	861	44,2
10,1	553	28,4
11,4	533	27,3
12,1	407	20,9
12,6	152	7,8
13,3	230	11,8
14,3	571	29,3
15,8	301	15,4
17,5	620	31,8
18,0	229	11,7
18,5	620	31,8
19,2	399	20,5
19,8	521	26,7
20,3	154	7,9
20,9	97	5
22,2	874	44,8
22,6	291	14,9
23,5	71	3,6
24,0	93	4,8
25,3	599	30,7
26,1	1022	52,4
27,4	214	11
29,0	159	8,2
30,9	79	4,1

Таблиця 37

Пікові дані XRPD для Форми XXII

2-Тета	Висота	I%
31,6	51	2,6
34,5	47	2,4
36,4	64	3,3
39,5	46	2,4
40,0	50	2,6

Форма XXII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 276 °С. Фіг. 69 показує термограму DSC Сполуки 1, Форми XXII.

Приклад 32

5 Приготування і характеристика Форми XXIII

близько 2 мл насиченого розчину Форми I Сполуки 1 в DCM гасили до температури близько -20 °С і витримували при температурі протягом 3 годин з отриманням суспензії, яку фільтрували і аналізували за допомогою XRPD у вигляді Форми XXIII.

Таблиця 38

Пікові дані XRPD для Форми XXIII

2-Тета	Висота	I%
6,7	251	2,9
8,7	59	0,7
12,0	6208	72,1
12,7	7944	92,2
13,2	817	9,5
14,3	714	8,3
16,4	360	4,2
17,3	214	2,5
18,9	1521	17,7
19,6	923	10,7
21,0	3317	38,5
22,7	520	6
24,9	2536	29,4
25,6	8613	100
26,5	311	3,6
28,7	293	3,4
29,6	78	0,9
30,7	193	2,2
31,1	187	2,2
34,5	72	0,8
35,4	90	1
36,4	150	1,7
37,6	145	1,7
39,9	84	1
42,8	104	1,2
43,7	217	2,5

10

Форма XXIII демонструє термограму DSC, що має пік ендотерми при температурі близько 277 °С. Фіг. 71 показує термограму DSC Форми XXIII. Фіг. 72 показує термограму TGA Форми XXIII.

Приклад 33

15 Приготування і характеристика Форми XXIV

Приблизно 3 мл насичених розчинів Форми I Сполуки 1 в DMF отримували при температурі від 30 °C до 50 °C і повільно охолоджували до 25 °C на бані з використанням запрограмованої циркуляційної бані. Утворений розчин нагрівали до 50 °C протягом 2 годин, потім охолоджували до 5 °C протягом 2 годин. Цей процес повторювали протягом 76 годин, і тверду речовину виділяли фільтруванням і аналізували за допомогою XRPD як Форму XXIV.

Таблиця 39

Пікові дані XRPD для Форми XXIV

2-Тета	Висота	I%
8,6	1794	38,4
9,7	659	14,1
11,5	97	2,1
13,8	325	7
15,6	4674	100
16,1	102	2,2
16,5	95	2
17,4	566	12,1
18,1	1472	31,5
18,6	95	2
19,4	1000	21,4
20,4	2789	59,7
21,1	545	11,7
22,2	1511	32,3
22,9	3619	77,4
23,6	524	11,2
24,2	1442	30,9
24,9	488	10,4
25,5	1577	33,7
26,0	1382	29,6
27,5	916	19,6
27,9	1312	28,1
28,7	874	18,7
29,1	179	3,8
29,8	658	14,1
30,7	359	7,7
31,0	402	8,6
32,8	153	3,3
33,5	435	9,3
34,3	464	9,9
35,3	490	10,5
36,0	361	7,7
36,4	237	5,1
38,1	82	1,8
38,9	189	4
39,3	218	4,7
40,3	141	3
40,6	230	4,9
41,4	225	4,8
43,1	248	5,3
43,9	210	4,5
44,2	131	2,8

Форма XXIV демонструє термограму DSC, що має пік ендотермії при температурі близько 277 °C. Фіг. 74 показує термограму DSC Форми XXIV. Фіг. 75 показує термограму TGA Форми

XXIV.

Приклад 34

Приготування і характеристика Форми XXV

- 5 Приблизно 2 мл насичених розчинів Форми I Сполуки 1 в DMSO отримували при температурі від 30 °C до 50 °C і повільно охолоджували до 25 °C на бані з використанням запрограмованої циркуляційної бані. Утворений розчин нагрівали до 50 °C протягом 2 годин, потім охолоджували до 5 °C протягом 2 годин. Цей процес повторювали протягом 76 годин, і тверду речовину виділяли фільтруванням і аналізували за допомогою XRPD як Форму XXV.

Таблиця 40

Пікові дані XRPD для Форми XXV

2-Тета	Висота	I%
16,6	190	22,7
18,4	837	100
20,4	374	44,7
21,7	181	21,6
22,4	572	68,3
24,4	423	50,5
24,9	300	35,8
25,7	149	17,8
26,6	60	7,2
27,1	166	19,8
29,9	331	39,5
31,1	142	17
31,9	162	19,4
32,4	108	12,9
33,3	130	15,5
33,8	67	8
35,2	67	8
35,8	203	24,3
36,8	108	12,9
38,9	202	24,1
41,9	116	13,9
42,7	157	18,8
43,1	105	12,5

10

Форма XXV демонструє термограму DSC, що має піки ендотерми при температурах близько 113 °C і близько 276 °C. Фіг. 77 показує термограму DSC Форми XXV.

Приклад 35

Приготування і характеристика Форми XXVI

15

Форму V сушили у вакуумі при 50 °C протягом 3 днів з отриманням форми XXVI.

Таблиця 41

Пікові дані XRPD для Форми XXVI

2-Тета	Висота	I%
6,8	1089	98,6
9,4	198	17,9
9,9	1104	100
10,6	74	6,7
12,7	66	6
13,3	49	4,4
17,5	50	4,5

Таблиця 41

Пікові дані XRPD для Форми XXVI

2-Тета	Висота	I%
19,9	246	22,3
21,8	51	4,6
22,5	64	5,8
25,7	115	10,4
26,1	216	19,6
27,4	112	10,1
30,2	33	3
39,9	53	4,8

Приклад 36

Отримання і характеристика аморфної Сполуки 1

- 5 До близько 5 мл мутних розчинів Форми I Сполуки 1, приготованих у воді, додавали близько 30 мг Сполуки 1, Форми I з подальшим перемішуванням при $25 \pm 1^\circ\text{C}$ протягом 2 днів, які фільтрували і визначали як аморфні за допомогою XRPD.

Приклад А

Ферментативний аналіз FGFR

- 10 Ефективність інгібітора Сполуки 1 вимірювали в ферментному аналізі, який вимірює фосфорилування пептиду з використанням вимірювань FRET для виявлення утворення продукту. Сполуку 1 серійно розводили в ДМСО і 0,5мкл переносили в лунки 384-лункового планшета. Для FGFR3 в планшет додавали 10 мкл ферменту FGFR3 (Millipore), розведеного в буфері для аналізу (50 mM HEPES, 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTA, 0,01% Tween-20, 5 mM DTT, pH 7,5) і попередньо інкубували 5-10 хвилин. Відповідні контролю (холостий фермент і фермент без інгібітору) були включені в планшет. Аналіз ініціювали додаванням в лунки 10 мкл розчину, що містить біотинільований пептидний субстрат EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO:1) і ATP (кінцеві концентрації 500 нМ і 140 мкМ відповідно) в буфері для аналізу. Планшет інкубували при 25°C протягом 1 години. Реакції закінчували додаванням 10 мкл/лунку гасячого розчину (50 mM Tris, 150 mM NaCl, 0,5 мг/мл BSA, pH 7,8; 30 mM EDTA з реагентами Perkin Elmer Lance Reagents при 3,75 нМ Eu-антитіла PY20 і 180 нМ APC-стрептавідину). Планшету давали урівноважитися протягом ~ 1 години до сканування лунок на планшет-рідері PheraStar (BMG Labtech).

20 FGFR1 і FGFR2 вимірювали в еквівалентних умовах з подальшими змінами концентрацій ферменту і ATP: FGFR1, 0,02 нМ і 210 μM , відповідно, і FGFR2, 0,01 нМ і 100 μM , відповідно. Ферменти були придбані у Millipore або Invitrogen.

- 25 GraphPad prism3 використовувалася для аналізу даних. Значення IC_{50} були отримані шляхом підгонки даних до рівняння сигмоїдальної реакції на дозу зі змінним нахилом. $Y = \text{Bottom} + (\text{Top}-\text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\log(\text{IC}_{50}-X) * \text{HillSlope}))}$, де X - логарифм концентрації, а Y - відповідь. Сполуки, що мають IC_{50} 1 мкМ або менше, вважаються активними.

- 30 Було виявлено, що Сполука 1 винаходу є інгібіторами одного або декількох з FGFR1, FGFR2 і FGFR3 відповідно до вищеприписаного аналізу. Дані IC_{50} наведені нижче в Таблиці 1. Символ «+» вказує на IC_{50} менше 100 нМ, а символ «++» вказує на IC_{50} від 100 до 500 нМ.

Таблиця 42

	FGFR1 IC_{50} (нМ)	FGFR2 IC_{50} (нМ)	FGFR3 IC_{50} (нМ)
Сполука 1	+	+	+

Приклад В

- 35 Аналізи проліферації/виживаності клітин FGFR

- 40 Здатність прикладів сполук інгібувати ріст клітин, що залежать від передачі сигналу FGFR для виживання, вимірювали з використанням аналізів життєздатності. Лінія рекомбінантних клітин, надекспресуюча людський FGFR3, була розроблена шляхом стабільної трансфекції мишачих pro-B Ba/F3 клітин (отриманих від Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) плазмідом, що кодує повнорозмірний людський FGFR3. Клітини були послідовно відібрані на стійкість до пуроміцину і проліферацію у присутності гепарину і FGF1. Окремий клон

клітини був виділений і охарактеризований відносно функціональної експресії FGFR3. Цей клон Ba/F3-FGFR3 використовують в аналізах проліферації клітин, і сполуки перевіряють на їхню здатність інгібувати проліферацію/виживання клітин. Клітини Ba/F3-FGFR3 висівають в 96-лункові планшети для культивування чорних клітин з розрахунку 3500 клітин/лунку в середовищі RPMI1640, що містить 2% FBS, 20 мкг/мл гепарину і 5 нг/мл FGF1. Клітини обробляли 10 мкл 10X концентрацій серійно розведених сполук (розбавлених середовищем без сироватки з 5 мМ точок DMSO) до кінцевого об'єму 100 мкл/лунку. Після 72-годинної інкубації в кожному лунку додають 100 мкл реагенту Cell Titer Glo® (Promega Corporation), який вимірює клітинні рівні АТФ. Після 20-хвилинної інкубації при струшуванні люмінесценція зчитується на планшет-рідері. Люмінесцентні показання перетворюються в відсоток інгібування щодо контрольних лунок, оброблених DMSO, і значення IC₅₀ розраховуються з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism шляхом підгонки даних до рівняння для сигмоїдальної реакції на дозу зі змінним нахилом. Сполуки, що мають IC₅₀ 10 мкМ або менше, вважаються активними. Клітинні лінії, що представляють різні типи пухлин, включаючи KMS-11 (множинна мієлома, транслокація FGFR3), RT112 (рак сечового міхура, надекспресія FGFR3), KatolIII (рак шлунка, ампліфікація гена FGFR2) і H-1581 (легеня, ампліфікація гена FGFR1) використовуються в аналогічних аналізах проліферації. У деяких експериментах реагент MTS, реагент Cell Titer 96® AQueous One Solution (Promega Corporation) додається до кінцевої концентрації 333 мкг/мл на місце Cell Titer Glo і зчитується при 490/650 нм на зчитувальному пристрої для планшетів. Сполуки, що мають IC₅₀ 5 мкМ або менше, вважаються активними.

Приклад С

Клітинні аналізи фосфорилування FGFR

Інгібуючу дію сполук на фосфорилування FGFR у відповідних клітинних лініях (Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatolIII, лінії ракових клітин H-1581 і лінії клітин HUVEC) можна оцінити за допомогою імуноаналізів, специфічних для фосфорилування FGFR. Клітини поміщають в середовище, що містить знижений вміст сироватки (0,5%) і де відсутня FGF1 протягом 4-18 годин залежно від лінії клітин, потім обробляють різними концентраціями індивідуальних інгібіторів протягом 1-4 годин. Для деяких клітинних ліній, як-от Ba/F3-FGFR3 і KMS-11, клітини стимулюють гепарином (20 мкг/мл) і FGF1 (10 нг/мл) протягом 10 хв. Екстракти цільного клітинного білка отримують шляхом інкубації в буфері для лізису з інгібіторами протеаз і фосфатаз [50 мМ HEPES (pH 7,5), 150 мМ NaCl, 1,5 мМ MgCl₂, 10% гліцерину, 1% Тритона X-100, 1 мМ ортованадату натрію, 1 мМ фториду натрію, апротиніну (2 мкг/мл), лейпептину (2 мкг/мл), пепстатину А (2 мкг/мл) і фенілметилсульфонілфториду (1 мМ)] при 4 °С. Білкові екстракти очищають від клітинного сміття центрифугуванням при 14000 x g протягом 10 хвилин і кількісно визначають за допомогою реагенту для мікропланшетного аналізу BCA (біцинхонінова кислота) (Thermo Scientific).

Фосфорилування рецептора FGFR в білкових екстрактах визначали за допомогою імуноаналізів, включаючи вестерн-блот, імуноферментний аналіз (ELISA) або імуноаналіз на основі гранул (Luminex). Для виявлення фосфорильованого FGFR2 можна використовувати комерційний набір ELISA для аналізу DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α (R&D Systems, Minneapolis, MN). Для аналізу KatolIII клітини висівають в 0,2% середовищі Iscove доповненому FBS (50000 клітин/лунку/на 100 мкл) в 96-лункові плоскодонні оброблені планшети для тканинних культур (Corning, Corning, NY), за присутності або відсутності діапазону концентрацій тестованих сполук і інкубують протягом 4 годин при 37 °С, 5% CO₂. Аналіз зупиняють додаванням 200 мкл холодного PBS і центрифугуванням. Промиті клітини лізують в буфері для лізису клітин (Cell Signaling, # 9803) з інгібітором протеаз (Calbiochem, # 535140) і PMSF (Sigma, # P7626) протягом 30 хв на рідкому льоду. Лізати клітин заморожували при -80 °С перед тестуванням аліквоти за допомогою набору для аналізу ELISA DuoSet IC Human Phospho-FGF R2α. GraphPad prism3 використовували для аналізу даних. Значення IC₅₀ були отримані шляхом підгонки даних до рівняння сигмоїдальної реакції на дозу зі змінним нахилом.

Для виявлення фосфорильованого FGFR3 був розроблений імуноаналіз на основі гранул. Мишаче мАт проти FGFR3 людини (R&D Systems, номер за каталогом MAB7661) кон'югували з мікросферами Luminex MAGplex, область 20 гранул і використовували в якості захоплюючих антитіл. Клітини RT-112 висівали в багатолункові планшети для тканинних культур і культивували до 70% злиття. Клітини промивали PBS і збіднювали в RPMI + 0,5% FBS протягом 18 годин. Клітини обробляли 10 мкл 10X концентрацій серійно розведених сполук протягом 1 години при 37 °С, 5% CO₂ перед стимуляцією 10 нг/мл людського FGF1 і 20 мкг/мл гепарину протягом 10 хв. Клітини промивали холодним PBS, лізували буфером для екстракції клітин (Invitrogen) і центрифугували. Освітлені супернатанти заморожували при -80 °С до аналізу.

Для аналізу клітинні лізати розводили 1:10 в розчині для розведення й інкубували з

гранулами, пов'язаними з іммобілізованими антитілами, в 96-лунковому фільтрувальному планшеті протягом 2 годин при кімнатній температурі на шейкері для планшетів. Планшети тричі промивали з використанням вакуумного колектора й інкубували кролячими поліклональними антитілами анти-фосфо-FGF R1-4 (Y653/Y654) (R&D Systems, кат. № AF3285) протягом 1 години при кімнатній температурі при струшуванні. Тарілки промивали тричі. Додавали розведене репортерне антитіло, антитіло кози, кон'юговане з кролячим RPE (Invitrogen кат. № LHB0002), і інкубували протягом 30 хвилин при струшуванні. Тарілки промивали тричі. Гранули суспендували в промивальному буфері при струшуванні при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, а потім зчитували на приладі Lumipex 200, встановленому для підрахунку 50 подій на зразок, настройки стробу 7500-13500. Дані виражені як середня інтенсивність флуоресценції (MFI). MFI зі зразків, оброблених сполукою, ділять на значення MFI з контрольних DMSO, щоб визначити відсоток інгібування, і значення IC₅₀ розраховують з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism. Сполуки, що мають IC₅₀ 1 мкМ або менше, вважаються активними.

Приклад D

Аналіз сигналів на основі клітин FGFR

Активізація FGFR призводить до фосфорилування білків Erk. Виявлення pErk відстежують за допомогою тесту Cellu'Erk HTRF (гомогенна флуоресценція з роздільністю за часом) (CisBio) відповідно до протоколу виробника. Клітини KMS-11 висівають в 96-лункові планшети з розрахунку 40000 клітин/лунку в середовищі RPMI з 0,25% FBS і збіднюють протягом 2 днів. Середовище аспірують, клітини обробляють 30 мкл 1X концентрацій серійно розведених сполук (розбавлених середовищем без сироватки від 5мМ точок DMSO) до кінцевого об'єму 30 мкл/лунку і інкубують протягом 45 хв при кімнатній температурі. Клітини стимулюють додаванням 10 мкл гепарину (100 мкг/мл) і FGF1 (50 нг/мл) в кожен лунку і інкубують протягом 10 хв при кімнатній температурі. Після лізису аліквоту клітинного екстракту переносять в 384-лункові планшети з низьким об'ємом і додають 4 мкл реагентів для виявлення з подальшою інкубацією протягом 3 годин при кімнатній температурі. Планшети зчитуються на приладі PheraStar з настройками HTRF. Нормалізовані показання флуоресценції перетворюються у відсоток інгібування щодо контрольних лунок, оброблених DMSO, і значення IC₅₀ розраховуються з використанням програмного забезпечення GraphPad Prism. Сполуки, що мають IC₅₀ 1 мкМ або менше, вважаються активними.

Приклад E

Аналіз кінази VEGFR2

40 мкл ферментні реакції проводять в чорних 384-лункових полістирольних планшетах протягом 1 години при 25 °C. В лунки поміщають 0,8 мкл тестованої сполуки в DMSO. Буфер для аналізу містить 50 ммоль Tris, pH 7,5, 0,01% Твін-20, 10 ммоль MgCl₂, 1 ммоль EGTA, 5 ммоль DTT, 0,5 мкМ міченого біотином пептидного субстрату EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO: 1), 1 ммоль ATP, і 0,1 нмоль ферменту (Millipore номер за каталогом 14-630). Реакції зупиняють додаванням 20 мкл стоп-буфера (50 mM Tris, pH = 7,8, 150 ммоль NaCl, 0,5 мг/мл BSA, 45 ммоль EDTA) з 225 нмоль LANCE Streptavidin Surelight® APC (PerkinElmer номер за каталогом CR130- 100) і 4,5 нмоль антитіла LANCE Eu-W1024 анти фосфотирозина (PY20) (PerkinElmer номер за каталогом AD0067). Після 20 хвилин інкубації при кімнатній температурі люмінесценцію зчитували за допомогою рідера для планшетів Pherastar (BMG Labtech). Значення IC₅₀ можна розрахувати за допомогою GraphPad Prism шляхом підгонки даних до рівняння сигмоїдальної реакції на дозу зі змінним нахилом. Сполуки, що мають IC₅₀ 1 мкМ або менше, вважаються активними.

Приклад F.

Оцінювання клінічного дослідження Сполуки 1 в лікуванні пацієнтів з поширеною/метастатичною або хірургічно неоперабельною холангіокарциномою

У цьому прикладі описується триваюче клінічне дослідження Фази 2 для оцінки ефективності Сполуки 1 у суб'єктів з поширеною/метастатичною або хірургічно неоперабельною холангіокарциномою з транслокацією FGFR 2, у яких не вдалося щонайменше одне попереднє лікування. У дослідженні додатково оцінюється ефективність Сполуки 1 у суб'єктів з поширеною/метастатичною або хірургічно неоперабельною холангіокарциномою з різними молекулярними підгрупами. У дослідженні також оцінюється безпека Сполуки 1 у суб'єктів з поширеною/метастатичною або хірургічно неоперабельною холангіокарциномою. Додаткова мета полягає в тому, щоб ідентифікувати й оцінювати коваріанти, які можуть впливати на фармакокінетику Сполуки 1 в цій популяції суб'єктів, за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу. У дослідженні також розглядаються аналізи «вплив-реакція» на ключові параметри ефективності і безпеки. У цьому дослідженні додатково досліджуються

фармакодинаміка і потенційні біомаркери Сполуки 1 у суб'єктів з поширеною/метастатичною або хірургічно неоперабельною холангіокарциномою, а також оцінюється вплив Сполуки 1 на якість життя цих суб'єктів.

Дослідження являє собою відкрите монотерапевтичне дослідження Сполуки 1 у суб'єктів з поширеною/метастатичною або хірургічно неоперабельною холангіокарциномою з транслокаціями FGFR2, з іншими змінами FGF/FGFR або з негативними змінами FGF/FGFR. У дослідженні беруть участь близько 100 суб'єктів в Групі А (транслокації FGFR2), 20 суб'єктів в Групі В (інші зміни FGF/FGFR) і 20 суб'єктів в Групі С (тільки US, негативні щодо змін FGF/FGFR). Суб'єкти отримували один раз на день (QD) дозу Сполуки 1 в дозі 13,5 мг протягом 2-тижневого курсу терапії і 1-тижневої перерви в терапії. Лікування починається в 1 День. Суб'єкти проходять регулярну оцінку безпеки під час лікування, а також регулярну оцінку ефективності. Суб'єктам дозволяється продовжувати введення в 21-денному циклі до тих пір, поки не буде повідомлено про документально підтверджене прогресування захворювання або неприйнятну токсичність.

Сполуки 1 вводять самостійно у вигляді перорального препарату QD протягом 2 тижнів терапії і 1 тижня перерви в терапії. Кожну дозу Сполуки 1 приймають відразу після пробудження або після 2-годинного голодування; суб'єкти голодні протягом додаткової 1 години після прийому Сполуки 1. Доступні таблетки з дозуванням 2 мг і 4,5 мг. Початкова доза - 13,5 мг. Один цикл визначається як 21 день. На додаток до Сполуки 1 кожна таблетка містить мікрокристалічну целюлозу, натрійгліколят крохмалю і стеарат магнію.

Об'єктами дослідження є пацієнти з поширеною/метастатичною або хірургічно неоперабельною холангіокарциномою з транслокаціями FGFR2, з іншими змінами FGF/FGFR або з негативними змінами FGF/FGFR, у яких не вдалося як мінімум 1 попереднє лікування.

Ключові критерії включення включають чоловіків і жінок у віці 18 років і старше. У суб'єктів є гістологічно або цитологічно підтверджена поширена/метастатична або хірургічно неоперабельна холангіокарцинома. Суб'єкти в Групі А мають транслокації FGFR2 з зареєстрованим партнером по злиттю в звіті центральної лабораторії. Суб'єкти в Групі В мають інші зміни FGF/FGFR. Суб'єкти в Групі С (тільки US) негативні щодо змін FGF/FGFR. Додаткові ключові критерії включення включають рентгенологічно вимірюване захворювання згідно RECIST v. 1.1; документування статусу зміни гена FGF/FGFR; задокументоване прогресування захворювання після принаймні 1 курсу попередньої системної терапії; статус продуктивності ECOG від 0 до 2; очікувана тривалість життя не менше 12 тижнів; адекватна функція печінки; адекватна функція нирок; сироватковий фосфат $\leq$ стаціонарний ULN; і рівень кальцію в сироватці крові в межах норми.

Ключові критерії виключення включають таке: попереднє отримання селективного інгібітора FGFR; історія і/або поточні докази ектопічної мінералізації кальцифікації, включаючи, крім іншого, м'які тканини, нирки, кишечник, міокардію або легені, за винятком кальцинованих лімфатичних вузлів і безсимптомних кальцифікацій артерій або хрящів/сухожиль; поточні докази клінічно значимого захворювання рогівки або сітківки, підтверджені офтальмологічним обстеженням; і використання будь-яких сильнодіючих інгібіторів або індукторів CYP3A4 протягом 14 днів або 5 періодів напіввиведення, залежно від того, що коротше, до першої дози досліджуваного препарату (дозволено місцеве застосування кетоконазолу).

Графік дослідження і процедури включають регулярні заплановані відвідування клінічного центру в рамках 21-денного циклу. Візити, передбачені дослідженням починаються з попереднього скринінгу для отримання статусу FGF/FGFR, якщо він невідомий (результати протягом приблизно 2 років скринінгу дійсні). Скринінг проводиться з 28-го по -1-й день. Цикл 1 відбувається на 1, 8 і 15 дні. Цикли 2+ починаються в день 1. Подальше спостереження для оцінки безпеки проводять через 30 днів (+5 днів) з дати останньої дози. Подальше спостереження за статусом захворювання проводиться кожні 9 тижнів для суб'єктів, які припинили лікування з причин, не пов'язаних з прогресуванням захворювання. Кожні 12 тижнів після припинення лікування проводиться контрольне спостереження для оцінки виживаності. Для скринінгу дозволено до 28 днів з подальшим безперервним лікуванням в послідовних 21-денних циклах, поки суб'єкти отримують користь і не відповідають жодним критеріям для виключення з дослідження, і 30 днів (+5 днів) для подальшого спостереження для оцінки безпеки останньої дози досліджуваного препарату. Передбачені дослідженням візити включають збір зразків для гематології, хімії, коагуляції, ендокринного моніторингу, ліпідів і аналізів сечі. Крім того, при скринінгу проводиться скринінг на ВІЛ (потрібно для суб'єктів за межами US) і скринінг на гепатити (серологія). Тест на вагітність також проводиться під час скринінгу, в день 1 кожного циклу перед введенням дози і в кінці лікування. Статус FGF/FGFR може бути визначений на місці.

Тканина пухлини оцінюється в центральній лабораторії для підтвердження статусу зміни FGF/FGFR. Зразки крові для популяційного фармакокінетичного аналізу, фармакодинаміки цільної крові і кореляційних досліджень збираються в різні моменти часу протягом дослідження і аналізуються в центральній лабораторії або у уповноваженої особи.

У дослідницькому центрі проводиться оцінка небажаних явищ, показники життєво важливих функцій, електрокардіограми, фізичний огляд, комплексне обстеження зору по ECOG, а також оцінка реакції пухлини і захворювання. При скринінгу проводиться об'єктивна оцінка статусу захворювання. Згодом статус захворювання, включаючи оцінку радіологічної відповіді по RECIST, оцінюється кожні 2 цикли протягом перших 4 циклів і кожні 3 цикли після цього. Центральна група радіології забезпечує централізоване читання всіх оцінок.

Первинною кінцевою точкою дослідження є визначення рівня об'єктивної відповіді (ORR) у суб'єктів з транслокаціями FGFR2 на основі результатів лабораторних досліджень центральної геноміки. Частота об'єктивної відповіді визначається як частка суб'єктів, які досягли повної відповіді (CR; зникнення всіх цільових уражень) або часткової відповіді (PR; зменшення суми найдовших діаметрів цільових уражень більше або дорівнює 30%) на основі RECIST версії 1.1. Клінічна відповідь визначається незалежною ревізійною комісією.

Вторинні кінцеві точки включають таке: ORR у суб'єктів зі змінами FGF/FGFR, відмінні від транслокацій FGFR2 (Група В); ORR у всіх суб'єктів зі змінами FGF/FGFR (Групи А і В); ORR у суб'єктів, негативних щодо змін FGF/FGFR (Група С [тільки для US]); виживаність без прогресування (перша доза до прогресуючого захворювання або смерті; всі групи); тривалість відповіді (час від дати CR або PR до прогресування захворювання; всі групи); рівень контролю над захворюванням (CR + PR + стабільне захворювання; всі групи); загальна виживаність (перша доза до смерті з будь-якої причини; всі групи); і популяційна фармакокінетика (всі групи). Крім того, безпеку і переносимість оцінюють шляхом оцінки частоти, тривалості та тяжкості небажаних явищ; шляхом аналізу результатів фізичного огляду, змін показників життєдіяльності та електрокардіограми, а також шляхом аналізу проб крові і сечі в клінічних лабораторіях (всі групи).

Дослідницькі кінцеві точки включають профілювання пухлини і зразків крові для визначення вихідних характеристик і характеристик під час лікування, пов'язаних з відповіддю, резистентністю і безпекою, включаючи дослідження маркерів плазми і характеристик пухлин і клітин крові. Додаткові дослідницькі кінцеві точки включають порівняння результатів локального геномного тестування з результатами центрального геномного тестування. Нарешті, дослідницькі кінцеві точки включають оцінку якості життя (Опитувальник якості життя Європейської організації з дослідження та лікування раку [EORTC QLQ]-C30 і EORTC QLQ-BIL21).

Первинний аналіз проводиться на FGFR2-транслокованих суб'єктах. Приблизно 100 суб'єктів з документацією про транслокації FGFR2 з центральної лабораторії геноміки заплановані для остаточного аналізу первинної кінцевої точки ORR. При передбачуваному рівні 33% для втручання розмір вибірки з приблизно 100 суб'єктів забезпечить > 95% ймовірність мати 95% довірчий інтервал з нижньою межею > 15%, припускаючи, що 10% втрачені для подальшого спостереження. До 20 суб'єктів будуть включені в Групи В і С (тільки для US) відповідно, що забезпечить > 80% ймовірність спостереження принаймні 4 респондерів в кожній групі, якщо вихідна ORR становить 30%.

Аналізи безпеки виконуються у всіх пацієнтів, включених у дослідження, які отримали не менше 1 дози досліджуваного препарату; Аналізи ефективності проводять у всіх пацієнтів, включених у дослідження, які отримали принаймні 1 дозу досліджуваного препарату і у яких є відоме зміна FGF/FGFR або у яких є негативна зміна FGF/FGFR за даними центральної лабораторії геноміки.

Частка суб'єктів з ORR і DCR буде оцінена з довірчим інтервалом 95%. PFS, DOR і OS будуть проаналізовані методом Каплана-Мейєра.

Для Групи А (транслокації FGFR2) аналіз марності буде виконаний, коли близько 25 суб'єктів будуть включені в групу і будуть мати щонайменше 1 оцінку пухлини або остаточно припинять лікування в рамках дослідження. Група А може бути зупинена через марність, якщо спостерігаються 2 або менше респондентів, для яких ймовірність ORR > 15% становить менше 10% на основі групи з 60 суб'єктів.

Групи В (інші зміни FGF/FGFR) і С (тільки US; негативні для змін FGF/FGFR) можуть бути зупинені, якщо у перших 10 суб'єктів, у яких є не менше 2 циклів даних, спостерігається 1 або менше респондентів.

Попередні дані

Наступні попередні дані отримані від 91 пацієнта в Групі А, 22 пацієнтів в Групі В і 18

пацієнтів в Групі С. Аналіз даних Групи А зосереджений на перших 47 пацієнтах, включених до групи А, за якими спостерігали 8 місяців або більше.

Середня кількість циклів лікування в Групі А становила 11 (діапазон: 1-23); Середня тривалість лікування становила 217 днів (діапазон: 14-489 днів). Середня кількість циклів в Групі В становила 2,5 (1-14); і середня тривалість лікування склала 47,5 днів (діапазон: 7-287 днів). Середня кількість циклів в Групі С становила 2,0 (1-7); і середня тривалість лікування становила 39 днів (діапазон: 7-142 дні).

Розподіл пацієнтів за групами підсумовано в Таблиці 43 нижче.

Таблиця 43

Група А (транслокації FGFR2; N = 47)	Група В (інші генетичні зміни FGF/FGFR; N = 22)	Група С (без генетичних змін FGF/FGFR; N = 18)
Припинено лікування: n = 28 PD: n = 20 АЕ: n = 2 Смерть: n = 1 Рішення лікаря: n = 2 Зняття по суб'єктам: n = 2 Інше: n = 1	Припинено лікування: n = 20 PD: n = 14 АЕ: n = 2 Смерть: n = 1 Рішення лікаря: n = 1 Зняття по суб'єктам: n = 2	Припинено лікування: n = 18 PD: n = 11 АЕ: n = 2 Число втрачених для спостереження: n = 1 Зняття по суб'єктам: n = 2 Інше: n = 2
Лікування триває: n = 19	Лікування триває: n = 2	Лікування триває: n = 0

Вихідні дані і характеристики захворювання, представлені для всіх груп, показані в Таблиці 44. У групі А середній вік пацієнтів становив 55 років (діапазон: 26-76), 53,2 % становили жінки і 98 % мали iCCA. До того ж:

- 98 % пацієнтів мали PS $\leq$ 1 за шкалою ECOG
- 49 % пацієнтів отримували $\geq$ 2 курси лікування
- 94 % пацієнтів були з інших регіонів, крім Азії.
- 66 % пацієнтів мали хворобу 4 стадії при зарахуванні.
- У 1 пацієнта в анамнезі був хронічний гепатит В або гепатит С.

Таблиця 44

Вихідні дані і характеристики хвороби

	Група А (n = 47)	Група В (n = 22)	Група С (n = 18)
Вік, середній (діапазон), років	55 (26-76)	63 (28-78)	65 (31-78)
Стать, n (%)			
Чоловік	22 (46,8)	11 (50,0)	10 (55,6)
Жінка	25 (53,2)	11 (50,0)	8 (44,4)
Регіон, n (%)			
Азія	3 (6,4)	11 (50,0)	0 (0,0)
За межами Азії	44 (93,6)	11 (50,0)	18 (100,0)
Показник загального стану за шкалою ECOG, n (%)			
0	15 (31,9)	7 (31,8)	7 (38,9)
1	31 (66,0)	12 (54,5)	8 (44,4)
2	1 (2,1)	3 (13,6)	3 (16,7)
Кількість попередніх системних терапій, n (%)			
1	24 (51,1)	13 (59,1)	11 (61,1)
2	15 (31,9)	5 (22,7)	3 (16,7)
≥ 3	8 (17,0)	4 (18,2)	4 (22,2)
Попередня операція, n (%)	16 (34,0)	7 (31,8)	6 (33,3)
Попереднє опромінення, n (%)	9 (19,1)	4 (18,2)	5 (27,8)

Таблиця 44

Вихідні дані і характеристики хвороби

	Група А (n = 47)	Група В (n = 22)	Група С (n = 18)
Стадія при первинному діагнозі, n (%)			
1	5 (10,6)	1 (4,5)	1 (5,6)
2	6 (12,8)	1 (4,5)	1 (5,6)
3	3 (6,4)	3 (13,6)	1 (5,6)
4	31 (66,0)	17 (77,3)	12 (66,7)
Відсутн.	2 (4,3)	0 (0,0)	3 (16,7)
Розташування пухлини, n (%)			
Внутрішньопечінковий	46 (97,9)	15 (68,2)	11 (61,1)
Позапечінковий	0 (0,0)	3 (13,6)	7 (38,9)
Інші	0 (0,0)	4 (18,2)	0 (0,0)
Невідомо	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Гепатит в анамнезі, n (%)			
Хронічний гепатит В	1 (2,1)	1 (4,5)	0 (0,0)
Гепатит С	1 (2,1)	1 (4,5)	0 (0,0)

Транслокації FGFR пацієнтів показані в Таблиці 45. Найбільш частою транслокацією FGFR2 була FGFR2-BICC1 (29,8%), за якою слідували FGFR2-ANCYL1 (4,3%), FGFR2-MACF1 (4,3%) і реаранжування інтрона 17 FGFR2 (4,3%).

5

Таблиця 45

Транслокації FGFR2 в групі А

Транслокація FGFR2, n (%)	Група А (n = 47)
FGFR2-BICC1	14 (29,8)
FGFR2-ANCYL1	2 (4,3)
FGFR2-MACF1	2 (4,3)
Перебудова 17 інтрона FGFR2	2 (4,3)
FGFR-NEDD4L	1 (2,1)
FGFR2-SOGA1	1 (2,1)
FGFR2-POC1B	1 (2,1)
FGFR2-NOL4	1 (2,1)
FGFR2-ACLY	1 (2,1)
FGFR2-SLMAP	1 (2,1)
FGFR2-FILIP1	1 (2,1)
FGFR2-SPICE1	1 (2,1)
FGFR2-KIAA1217/FGFR2 екзон 1-17	1 (2,1)
FGFR2-KIAA1217	1 (2,1)
FGFR2-TTC28	1 (2,1)
FGFR2-CCDC158	1 (2,1)
FGFR2-AFR	1 (2,1)
FGFR2-SHROOM	1 (2,1)
FGFR2-NRAP	1 (2,1)
FGFR2-COL16A1	1 (2,1)
FGFR2-GOPC	1 (2,1)
FGFR2-NOL4	1 (2,1)
FGFR2 amp/FGFR2-RABPGAP1L і FGFR2-LAMC1	1 (2,1)
FGFR2-ARH GAP24	1 (2,1)
FGFR2-PAWR	1 (2,1)
FGFR2-GAB2	1 (2,1)
FGFR2-RASSF4	1 (2,1)

Таблиця 45

Транслокації FGFR2 в групі А

Транслокація FGFR2, n (%)	Група А (n = 47)
FGFR2-ARHGAP24	1 (2,1)
FGFR2-TACC1	1 (2,1)
FGFR2-STRN4	1 (2,1)
FGFR2-ATF2	1 (2,1)

Попередні дані про ефективність представлені в Таблиці 46 нижче.

Таблиця 46

Первинні і вторинні кінцеві точки по групі пацієнтів (оцінка незалежного рецензента)

Змінна	Група А (n = 47)	Група В (n = 22)	Група С (n = 18)
ORR, % (95% CI)	40,4 (26,4-55,7)	0 (0,0-15,4)	0 (0,0-18,5)
Найкраще OR, n (%)			
CR	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
PR	19 (40,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
SD	21 (44,7)	10 (45,5)	4 (22,2)
PD	5 (10,6)	7 (31,8)	10 (55,6)
NE	2 (4,3)	5 (22,7)	4 (22,2)
Медіана DOR, місяців (95% CI)	NE (6,93-NE)	NE (NE-NE)	NE (NE-NE)
DCR, % (95% CI)	85,1 (71,7-93,8)	45,5 (24,4-67,8)	22,2 (6,4-47,6)

NE = не підлягає оцінці, верхня межа не була досягнута.

5 Таблиця 46 показує попередні результати для основних кінцевих точок. ORR в групі А склала 40,4%. У 19 пацієнтів (40,4%) був підтверджений PR. У 21 пацієнта (44,7%) краща відповідь - стабільне захворювання.

Для вторинних кінцевих точок середня тривалість відповіді (DOR) в групі А не була досягнута; ймовірність збереження відповіді протягом шести місяців або більше склала 86,2%. Рівень контролю захворювання (DCR) становив 85,1% в групі А. DCR в групах В і С становив 45,5% і 22,2% відповідно.

10 На Фігурі 79 показано найкращу відсоткову зміну розміру цільового ураження в порівнянні з вихідним рівнем у пацієнтів з транслокаціями CCA і FGFR2 (група А) за даними незалежного аналізу. На Фігурі 80 показано тривалість лікування і підтверджену відповідь у пацієнтів з транслокаціями CCA і FGFR2 (група А) за даними незалежного аналізу.

15 На Фігурі 81 показані оцінки виживаності без прогресування захворювання (PFS; оцінка незалежним аналізом) за Капланом-Мейєром в групах А, В і С. PFS визначається як проміжок часу від початку прийому досліджуваного препарату (День 1) до більш ранньої смерті або прогресування захворювання по RECIST за оцінкою незалежного централізованого радіологічного наглядового комітету. Цензура для PFS слідує, наприклад, в таких ситуаціях: відсутність вихідної оцінки пухлини, відсутність адекватної оцінки відповіді після базового рівня, відсутність прогресування, припинення дослідження через недокументоване прогресування, початок нового протипухлинного лікування і смерть або прогресування після кількох пропущених оцінок. Як показано в Таблиці 47 нижче, медіана PFS склала 9,2 місяці в Групі А. Медіана PFS в Групах В і С склала 2,1 і 1,7 місяця відповідно. Медіана OS склала 15,8 місяців у Групі А. Медіана OS в Групах В і С склала 6,8 і 4,0 місяця відповідно.

Таблиця 47

	Група А	Група В	Група С
Оцінювані пацієнти, n	47	22	18
Події, n (%)	22 (46,8%)	17 (77,3%)	16 (88,9%)
Цензура, n (%)	25 (53,2%)	5 (22,7%)	3 (11,1%)
Середній час до подій (95% CI), місяці	9.20 (6.44-NE)	2,10 (1,18-6,80)	1,68 (1,38-1,84)

Таблиця 48

Кількість пацієнтів, схильних до ризику

Час до події (місяці)	Кількість пацієнтів, схильних до ризику		
	Група А	Група В	Група С
0	47	22	18
1	46	20	15
2	40	11	3
3	36	8	2
4	34	8	1
5	30	6	1
6	30	6	1
7	23	3	0
8	23	1	0
9	17	1	0
10	10	0	0
11	9	0	0
12	5	0	0
13	3	0	0
14	3	0	0
15	1	0	0
16	0	0	0

Безпека і переносимість

- 5 Найбільш частими небажаними явищами, що виникають при лікуванні (TEAE), у всіх пацієнтів були гіперфосфатемія (60,7%), алопеція (41,6%), діарея (39,3%), зниження апетиту (37,1%), втома (36,0%) і дисгевзія (36,0%). Гіперфосфатемія лікувалася за допомогою дієти, фосфатозв'язуючих засобів або зміни дози. TEAE 3 ступеня або вище у більш ніж 5% всіх пацієнтів включають гіпофосфатемію (13,5%), гіпонатріємію (7,9%), біль в животі (6,7%) і артралгію (6,7%). У п'яти пацієнтів спостерігалися TEAE з летальним результатом, жоден з яких не був пов'язаний з досліджуваним лікуванням: в Групі А 1 пацієнт помер через недостатній розвиток; в Групі В 3 пацієнти померли через здуття живота, сепсис, прогресування злоякісних новоутворень, задишку і плевральний випіт; в Групі С 1 пацієнт помер від холангіту. Найбільш поширені TEAE і TRAE показані нижче в Таблиці 49.

15

Таблиця 49

Найбільш часті TEAE і TRAE, що зустрічаються у $\geq 20\%^a$ пацієнтів з ССА

Небажане явище, n (%)	TEAE- Всі Групи (N = 89) ^b		TRAE - Всі Групи (N = 89) ^b	
	Все класи	Клас 3/4	Все класи	Клас 3/4
Гіперфосфатемія	54 (60,7)	0 (0,0)	49 (55,1)	0 (0,0)
Алопеція	37 (41,6)	0 (0,0)	33 (37,1)	0 (0,0)
Діарея	35 (39,3)	2 (2,2)	26 (29,2)	2 (2,2)
Зниження апетиту	33 (37,1)	2 (2,2)	22 (24,7)	1 (1,1)
Втома	32 (36,0)	4 (4,5)	21 (23,6)	1 (1,1)
Дисгевзія	32 (36,0)	0 (0,0)	31 (34,8)	0 (0,0)

Найбільш часті TEAE і TRAE, що зустрічаються у $\geq 20\%$ ^a пацієнтів з CCA

	TEAE- Всі Групи (N = 89) ^b		TRAE - Всі Групи (N = 89) ^b	
Запор	27 (30,3)	0 (0,0)	10 (11,2)	0 (0,0)
Стоматит	27 (30,3)	3 (3,4)	24 (27,0)	3 (3,4)
Сухість у роті	26 (29,2)	0 (0,0)	21 (23,6)	0 (0,0)
Нудота	26 (29,2)	0 (0,0)	14 (15,7)	0 (0,0)
Гіпофосфатемія	23 (25,8)	12 (13,5)	9 (10,1)	5 (5,6)
Артралгія	21 (23,6)	6 (6,7)	10 (11,2)	4 (4,5)
Периферичний набряк	20 (22,5)	1 (1,1)	3 (3,4)	0 (0,0)
Сухе око	18 (20,2)	1 (1,1)	12 (13,5)	1 (1,1)

TEAE - небажане явище, що виникло після лікування; TRAE, небажане явище, пов'язане з лікуванням.

^a Пацієнти були підраховані один раз відповідно до кожного переважного терміну з Медичного словника нормативної діяльності (MedDRA).

^b Два пацієнти були класифіковані як «інші» через відсутність змін FGF/FGFR, підтверджених центральною лабораторією, тому розподіл груп не проводився.

Висновок

У цьому проміжному аналізі пацієнтів з Групи з подальшим спостереженням щонайменше 8 місяців, Сполука 1 в цілому добре переносилася і продемонструвала попередню ефективність у пацієнтів, що раніше лікувалися, з CCA, що несуть транслокації FGFR2. ORR склала 40,4%. Найбільш поширені TEAE включають гіперфосфатемію, алопецію і діарею. Ці результати підтверджують продовження розробки Сполуки 1 для лікування пацієнтів з CCA, що несе транслокації FGFR2.

Приклад G. Клінічне дослідження, що оцінює Сполуку 1 при лікуванні пацієнтів з мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями з перебудовою FGFR1.

У цьому прикладі описується триваюче клінічне дослідження Фази 2 для оцінки ефективності Сполуки 1 у суб'єктів з мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями з перебудовою FGFR1. У дослідженні додатково оцінюється безпека Сполуки 1 у суб'єктів з мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями з перебудовою FGFR1. Додаткові дослідницькі цілі полягають в оцінці фармакокінетики, біомаркерів і якості життя суб'єктів з мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями з реаранжуванням FGFR1, які отримували Сполуку 1.

Це дослідження являє собою відкрите дослідження монотерапії Сполукою 1 у суб'єктів з мієлоїдним/лімфоїдним новоутворенням з перебудовою FGFR1. Суб'єкти отримували один раз на день (QD) дозу Сполуки 1 в дозі 13,5 мг протягом 2-тижневого курсу терапії і 1-тижневої перерви в терапії. Крім того, введення було скориговано таким чином, що знову включені суб'єкти отримували Сполуку 1 в дозі 13,5 мг безперервного введення (без збереження запланованої дози). Суб'єкти, які одержували лікування відповідно до попередніх версій, можуть бути переведені на безперервне введення після завершення принаймні 3 циклів, якщо немає триваючих TEAE, що відносяться до 2 ступеня або вище.

Всі потенційні суб'єкти повинні мати транслокацію 8p11, яка, як відомо, активує FGFR1, документально підтверджену цитогенетичною лабораторією дослідницького центру. Після надання документації суб'єкт проходить перевірку на відповідність іншим критеріям включення/виключення. Після того, як суб'єкт завершив скринінг і включився в дослідження, лікування починається в перший день циклу 1. Суб'єкти проходять регулярну оцінку безпеки під час лікування, а також регулярну оцінку ефективності.

Суб'єктам дозволяється продовжувати введення в 21-денному циклі до тих пір, поки не буде повідомлено про втрату користі від терапії або неприйнятну токсичність.

Сполуку 1 вводять самостійно у вигляді перорального препарату QD за графіком прийому протягом 2 тижнів і режиму лікування протягом 1 тижня або безперервного введення (без утримання запланованої дози). Кожну дозу Сполуки 1 приймають відразу після пробудження або після 2-годинного голодування; після прийому досліджуваного препарату суб'єкти голодують ще протягом 1 години. Таблетки доступні в дозуванні 2 мг і 4,5 мг. Початкова доза - 13,5 мг. Один цикл визначається як 21 день лікування. На додаток до Сполуки 1 кожна таблетка містить мікрористалічну целюлозу, натрійгліколят крохмалю і стеарат магнію.

Досліджувана популяція - це пацієнти з мієлоїдними/лімфоїдними новоутвореннями з перебудовою FGFR1. До ключових критеріїв включення відносяться: чоловіки і жінки у віці 18 років і старше; документоване лімфоїдне або мієлоїдне новоутворення з перебудовою 8p11, яка, як відомо, призводить до активації FGFR1, на основі стандартної діагностичної цитогенетичної оцінки, виконаної на місці, до підписання інформованої згоди на це дослідження; тривалість життя не менше 12 тижнів; статус ефективності ECOG від 0 до 2. Крім того, тільки суб'єкти, які не є кандидатами на трансплантацію стовбурових клітин, або у яких виник рецидив після трансплантації стовбурових клітин і відстроченої інфузії лімфоцитів, і які прогресували і не є кандидатами на інші модифіковані методи лікування захворювання, мають право на вивчення. Всі пацієнти з рецидивом/рефрактерним лікуванням повинні мати свідоцтва цитогенетичного або гематологічного захворювання і не мати ознак залишкової токсичності (наприклад, хвороба «трансплантат проти господаря», що вимагає лікування).

Ключові критерії виключення включають попереднє отримання селективного інгібітора FGFR; порушення гемостазу кальцію і фосфату в анамнезі або системний мінеральний дисбаланс з ектопічною кальцифікацією м'яких тканин (виняток: кальцифікати, що зазвичай спостерігаються в м'яких тканинах, як-от шкіра, нирки, сухожилля або судини, через травму, хвороби і старіння, за відсутності системного мінерального дисбалансу); активне захворювання CNS; і використання будь-яких сильнодіючих інгібіторів або індукторів цитохрому P450 3A4 протягом 14 днів або 5 періодів напіввиведення (залежно від того, що коротше) до першої дози досліджуваного препарату. Додаткові ключові критерії виключення включають поточні докази клінічно значимого захворювання/кератопатії рогівки (включаючи, крім іншого, бульозну/смугасту кератопатію, абразію рогівки, запалення/виразку, кератокон'юнктивіт тощо) або захворювання сітківки (включаючи, крім іншого, дегенерацію жовтої плями/сітківки, діабетичну ретинопатію, відшарування сітківки тощо), що підтверджено офтальмологічним обстеженням.

Графік і процедури дослідження включають в себе регулярні заплановані відвідування клінічного центру в рамках 21-денного циклу. Навчальні візити включають скринінг (день -28 через - день -1); цикл 1 (дні 1, 8 і 15 $\pm$ 3 дні); цикли 2+ (день 1 $\pm$ 3 дні); закінчення лікування (при повному припиненні прийому досліджуваного препарату); спостереження за безпекою (30 днів $\pm$ 5 днів) з дати останньої дози; статус хвороби (стежити за пацієнтом відповідно до стандарту лікування, поки документована інформація не покращиться); і подальше спостереження за виживаністю (кожні 12 тижнів). Візити для дослідження можуть включати збір зразків для біохімії, гематології, коагуляції, ліпідного аналізу, ендокринного моніторингу та аналізу сечі. Крім того, скринінг на гепатит (серологія) проводиться під час скринінгу, а тестування на вагітність - під час скринінгу, в перший день кожного циклу перед введенням дози і в кінці лікування. Зразок аспірату кісткового мозку або периферичної крові відправляється в центральну лабораторію для підтвердження перебудови FGFR1, а також в центральну лабораторію патології для аналізу. Крім того, дослідницькі центри надають мікропрепарати і/або оцифровані зображення аспірату кісткового мозку на вихідному рівні та на момент досягнення відповіді і відправляють їх центральній групі патологів для оцінки. Оцінка небажаних явищ, фізичний огляд, показники життєдіяльності, ECG, всебічне обстеження очей, оцінка ефективності ECOG і оцінка реакції на захворювання виконуються дослідним центром.

Після підтвердження права суб'єкта на участь в лабораторії може початися скринінг. Для скринінгу надається до 28 днів з подальшим безперервним лікуванням в послідовних 21-денних циклах до тих пір, поки суб'єкт отримує користь (за оцінкою лікаря) і не підпадає під жоден критерій для виключення з дослідження. Спостереження за безпекою становить 30 днів (+ 5 днів) після прийому останньої дози досліджуваного препарату. Крім того, після припинення лікування досліджуваним препаратом спостерігають за суб'єктами на предмет загальної виживаності. Очікується, що участь в дослідженні складе в середньому близько 6 місяців по кожному окремому суб'єкту.

Первинною кінцевою точкою дослідження є визначення загальної клінічної ефективності шляхом досягнення одного з таких показників: повна відповідь (CR; нормалізація ВМ (кісткового мозку) та периферичної крові і повне усунення EMD (екстрамедулярна хвороба)), часткова відповідь (PR; нормалізація периферичної крові, повне вирішення EMD і 50% зменшення бластів ВМ), повна гематологічна відповідь (CHR; нормалізація периферичної крові), цитогенна відповідь, відповідь кісткового мозку або клінічна користь (еритроїдна відповідь, відповідь тромбоцитів, відповідь нейтрофілів, відповідь еозинофілів і/або відповідь на EMD). Повна відповідь кісткового мозку визначається як критерій кісткового мозку, необхідний для повної відповіді без нормалізації периферичної крові. Часткова відповідь кісткового мозку визначається як зменшення кількості бластів кісткового мозку на 50%, але при залишку > 5%, або зниження

ступеня ретикулінового фіброзу від вихідного рівня при оцінці ≥ 2 BM з інтервалом ≥ 2 місяців, якщо на початковому рівні немає надлишку бластів. Повна цитогенетична відповідь (CCyR - англ. complete cytogenetic response) визначається як 0% транслокованих метафаз 8p11 або FISH. Часткова цитогенетична відповідь (PCyR - англ. partial cytogenetic response) визначається як зниження на $\geq 50\%$ від вихідного рівня в метафазах, переміщених 8p11, або FISH.

Вторинні кінцеві точки включають таке: тривалість відповіді/користі; виживаність без прогресування; загальна виживаність; безпека і переносимість, які оцінюються шляхом оцінки частоти, тривалості та тяжкості небажаних явищ (за допомогою аналізу результатів фізичного огляду, змін показників життєво важливих функцій і електрокардіограм, а також за допомогою клінічних лабораторних досліджень зразків крові і сечі). Дослідницькі кінцеві точки включають параметри РК популяції, молекулярний профіль пухлини і профілі експресії генів; профілі молекулярної і генної експресії периферичної крові, рівні цитокінів та біомаркерів плазми на вихідному рівні та зміни в процесі лікування; і оцінку якості життя (Опитувальник з якості життя 30 Європейської організації з досліджень і лікування злоякісних пухлин і Форма оцінки симптомів мієлопроліферативного новоутворення).

Близько 46 суб'єктів заплановано для остаточного аналізу первинної кінцевої точки загального коефіцієнта клінічної користі. При передбачуваній частоті втручання в 35% розмір вибірки з 46 суб'єктів забезпечить $> 80\%$ ймовірності мати 95% довірчий інтервал з нижньою межею $> 15\%$ за умови 10% втрати для подальшого спостереження.

Загальний коефіцієнт клінічної користі, який визначається як частка суб'єктів, які продемонстрували повну відповідь, частковий кровотік, цитогенетичну відповідь, серцевий ритм, відповідь кісткового мозку або клінічну користь, буде оцінюватися за допомогою 95% довірчого інтервалу. Виживаність без прогресування, тривалість відповіді/користі і загальна виживаність будуть проаналізовані за допомогою методу Каплана-Мейєра.

Попередні дані

Наступні попередні дані отримані по 14 пацієнтам. У одного пацієнта не було перебудови FGFR 8p11, яка, як відомо, призводила до активації FGFR1, і він був виключений з аналізу ефективності. Пацієнти отримували в середньому 6 циклів Сполуки 1 (діапазон: 2-25 циклів).

Розподіл пацієнтів за групами підсумовано в Таблиці 50 нижче.

Таблиця 50

Розташування пацієнта

Зареєстровані пацієнти	14
Пацієнти проходять лікування	14
Лікування триває	6
Лікування припинено	8
Причина припинення	
Місток до HSCT	3
Несприятлива подія	2
Прогресуюче захворювання	3

Зведення демографічних даних і характеристик захворювання пролікованих пацієнтів представлено в Таблиці 51 нижче.

Таблиця 51

Вихідні демографічні дані та характеристики захворювання (N = 14)

Вік, середній (діапазон), років	61,5 (39-78)
Стать, n (%)	
Чоловіча	7 (50)
Жіноча	7 (50)
MLN характеристика, n (%) ^a	
MLN	3 (21)
MLN + лімфома	2 (14)
MLN + мієлоїдна саркома	3 (21)
MLN фаза бластної клітини	5 (36)
Попередні терапії, середнє (діапазон), n ^b	2 (0-4)

Таблиця 51

Вихідні демографічні дані та характеристики захворювання (N = 14)

ECOG PS	5 (36)
0	8 (57)
1	1 (7)
2	

^a Один пацієнт у групі MLN не мав перебудови FGFR1 8p11, яка, як відомо, призводила до активності FGFR1, і був виключений з аналізу ефективності, але був включений в аналіз безпеки

^b Один пацієнт був ідентифікований як такий, що не отримував лікування раніше

Клінічні та цитогенетичні відповіді для пролікованих пацієнтів показані нижче в Таблиці 52.

Таблиця 52

Клінічні та цитогенетичні відповіді

Вік/Стать	Хвороба	Партнер по злиттю ^a	Попередня терапія	Клінічна відповідь ^b	Відповідь в EMD	Цитогенетична відповідь ^c
48 F	MLN	BCR	HU	CR	-	CCyR
39 F	MLN (aCML)	BCR	HU, понатиніб	CR	-	PCyR
66 F	MLN + спленоменгальна	TPR і ZMYM2	HU	CR	-	PCyR
71 M	MLN + EMD (лімфома ^d)	ZMYM2	Гіпер CVAD, стероїди	CR	-	CCyR
50 M	MLN + EMD (лімфома)	ZMYM2	CHOEP	CR	CR	CCyR
78 F	MLN + EMD (мієлоїдна саркома)	ZMYM2	MITO-FLAG, дауно	PR	SD	PCyR
63 M	MLN + EMD (мієлоїдна саркома)	ZMYM2	Відсутн.	PR	PD	CCyR
60 M	MLN + EMD (мієлоїдна саркома)	ZMYM2	FLAI	PR	PD	CCyR
68 F	MLN бластна фаза (лімфоїдна)	BCR	NILG-ALL, Blina, HU, MTX-Ara-C	PD (мієлоїдна бластна криза)	-	Відсутн.
67 M	MLN бластна фаза (лімфоїдна)	BCR	HU, HSCT	CR	-	PCyR
46 F	MLN бластна фаза (лімфоїдна)	ZMYM2	R-IV, FLA, понатиніб	CR	-	CCyR
51 M	MLN фаза бластної клітини (мієлоїд)	BCR	CLAG-M	PR	-	Відсутн.
41 F	MLN фаза бластної клітини (мієлоїд)	TRIM24	3+7, MEC, FLAI, AraC	SD	-	Відсутн.

5 CBC = загальний аналіз крові; NGS = секвенування наступного покоління; PD = прогресуюче захворювання; SD = стабільне захворювання

^aПерераховані партнери по злиттю були визначені NGS ретроспективно і не використовувалися для оцінки відповідності пацієнта критеріям відбору.

^b CR: кістковий мозок (BM) з <5% бластів і нормальною клітинністю, нормальний загальний аналіз крові, повне усунення EMD; PR, та сама, що і CR, за винятком 50% зменшення бластів BM (і еквівалентів бластів), але з <5% залишковим фіброзом і дисплазією.

^c CСyR: 0% аномальних метафаз; PCyR: зниження на $\geq 50\%$ аномальних метафаз

^d Відсутня на вихідному рівні.

Зведення клінічних та цитогенетичних відповідей також показане на Фігурі 82. 11 з 13 (85%) оцінюваних пацієнтів досягли клінічної відповіді, включаючи клінічні та цитогенетичні відповіді, як показано нижче в Таблиці 53.

Таблиця 53

Кращі відповіді

Кращі відповіді	ORR	CR (n)	PR (n)
Клінічні відповіді ^a	85%	7	4
Цитогенетичні відповіді ^b	77%	6	4

^aCR, кістковий мозок з <5% бластів і нормальною клітинністю, нормальний загальний аналіз крові, повне вирішення EMD; PR, та сама, що і CR, за винятком 50% зменшення бластів кісткового мозку (і еквівалентів бластів), але із залишковим фіброзом і дисплазією <5%.

^bCСyR, 0% аномальних метафаз; PCyR, зменшення на $\geq 50\%$ аномальних метафаз.

На фігурі 83 і 84 показані вихідні дані PET-сканування пацієнта з мієлопроліферацією і Т-лімфобластною лімфомою (TLL) до (Фіг. 83) і після (Фіг. 84) лікування Сполукою 1. Пацієнтом був чоловік 50 років з мієлопроліферацією і TLL, який отримував хіміотерапію СНОЕР (хіміотерапія циклофосфамідом, доксорубіцином, етопозидом, вінкристином і преднізоном) без відповіді. У пацієнта виявлена парааортальна лімфаденопатія і велика селезінка. Його цитогенетика показує злиття ZMYM2-FGFR1 Після щоденного прийому 13,5 мг Сполуки 1 (2 тижні прийому, 1 тиждень перерви) пацієнт досяг повної цитогенетичної ремісії і повної ремісії лімфатичних вузлів при PET-скануванні через 4 місяці (початок циклу 6). Крім того, вирішилася спленомегалія. Пацієнт продовжував лікування більше 1,5 роки з мінімальними побічними ефектами.

Безпека і переносимість

Сполука 1 зазвичай добре переносилася. Найбільш частими небажаними явищами, пов'язаними з лікуванням (TRAE), були гіперфосфатемія (n = 9; 64%; купірування за допомогою дієти і фосфатзв'язуючих засобів), діарея (n = 5; 36%), алопеція (n = 4; 29%), підвищена лужна фосфатаза крові (n = 3, 21%), диспепсія, втомлюваність та стоматит (n = 2; по 14%). У трьох пацієнтів були TRAE 3 ступеня: діарея (n = 1; призвела до зниження дози); лейкопенія (n = 1); і підвищення лужної фосфатази (n = 1; призвело до припинення прийому Сполуки 1). У двох пацієнтів були летальні TEAE, не пов'язані з лікуванням. Один пацієнт помер через поліорганну недостатність та прогресування захворювання. Один пацієнт помер від хлороми, мієлоїдної саркоми і септичного шоку.

Висновок

Сполука 1 показала клінічну і цитогенетичну активність. Частота клінічної відповіді склала 65% (CR у 7 пацієнтів і PR у 4 пацієнтів). Частота основної цитогенетичної відповіді склала 77% (CСyR у 6 пацієнтів і PCyR у 4 пацієнтів). Сполука 1 зазвичай добре переносилася пацієнтами в дослідженні.

Різні модифікації винаходу, на додаток до описаних у цьому документі, стануть очевидними кваліфікованим фахівцям у цій області з вищенаведеного опису. Такі модифікації також входять в обсяг формули винаходу, що додається. Кожне посилання, включно з усіма патентами, заявками на патенти і публікаціями, цитованими в цій заявці, повністю включені в цей документ шляхом посилання.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

5 <110> Incyte Corporation

<120> ТВЕРДІ ФОРМИ ІНГІБІТОРА FGFR ТА СПОСОБИ ЇХНЬОГО
ОТРИМАННЯ

10 <130> 20443-0541WO1

<150> US 62/815 539

<151> 08.03.2019

15 <150> US 62/667 166

<151> 04.05.2018

<160> 1

20 <170> PatentIn версія 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Штучна послідовність

25 <220>

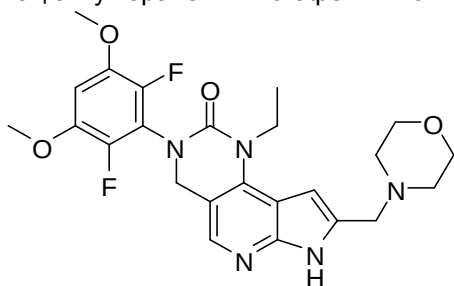
<223> синтетичний пептид

<400> 1

30 Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

35 1. Спосіб лікування холангіокарциноми у пацієнта, що потребує цього, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості Сполуки 1, що має формулу:



Сполука 1.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що холангіокарцинома являє собою поширену або метастатичну холангіокарциному.

3. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що холангіокарцинома є неоперабельною.

4. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що холангіокарцинома є внутрішньопечінковою.

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що холангіокарцинома є позапечінковою.

6. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що холангіокарцинома є хілярною або перихілярною.

45 7. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що холангіокарцинома є дистальною позапечінковою.

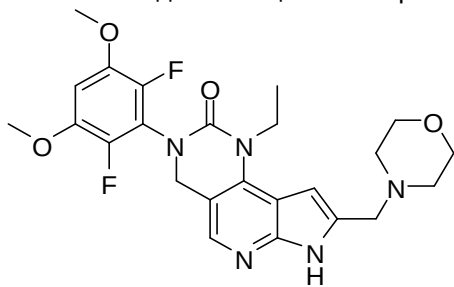
8. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що холангіокарцинома характеризується пухлинами, генетично зміненими FGF/FGFR.

9. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що пухлина демонструє транслокації гена FGFR2.

10. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що транслокація гена FGFR2 вибрана з групи, що складається з FGFR2-BICC1, FGFR2-ANCL1, FGFR2-MACF1, перебудови FGFR2 в інтроні 17.

50

11. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що пухлина демонструє зміни FGF/FGFR, відмінні від транслокацій FGFR2.
12. Спосіб за будь-яким із пп. 1-7, який **відрізняється** тим, що холангіокарцинома не демонструє пухлини з генетично зміненими FGF/FGFR.
- 5 13. Спосіб за будь-яким із пп. 1-12, який **відрізняється** тим, що щонайменше одне попереднє лікування було неефективним для пацієнта.
14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що попереднє лікування являє собою хірургічне втручання або променеву терапію.
15. Спосіб за будь-яким із пп. 1-14, який **відрізняється** тим, що у пацієнта в анамнезі є гепатит.
- 10 16. Спосіб за п. 15, який **відрізняється** тим, що гепатит являє собою хронічний гепатит В або гепатит С.
17. Спосіб за будь-яким із пп. 1-16, який **відрізняється** тим, що Сполуку 1 вводять перорально.
18. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що Сполуку 1 вводять один раз на день.
- 15 19. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що Сполуку 1 вводять в добовій дозі від близько 5 до близько 20 мг.
20. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що Сполуку 1 вводять в добовій дозі від близько 10 до близько 15 мг.
21. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що Сполуку 1 вводять у добовій дозі близько 13,5 мг.
- 20 22. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17, який **відрізняється** тим, що Сполуку 1 вводять в добовій дозі близько 13,5 мг.
23. Спосіб за будь-яким із пп. 1-22, який **відрізняється** тим, що Сполуку 1 вводять у вигляді таблеток.
- 25 24. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що таблетка містить від близько 1 до близько 10 мг Сполуки 1.
25. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що таблетка містить від близько 1 до близько 5 мг Сполуки 1.
26. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що таблетка містить від близько 2 до близько 4,5 мг Сполуки 1.
- 30 27. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що таблетка містить близько 4,5 мг Сполуки 1.
28. Спосіб за п. 23, який **відрізняється** тим, що таблетка містить близько 9 мг Сполуки 1.
29. Спосіб підвищення виживаності або виживаності без прогресування у пацієнта з холангіокарциномою, при якому холангіокарцинома характеризується злиттям FGFR2, що включає введення пацієнтові терапевтично ефективної кількості Сполуки 1, що має формулу:
- 35



Сполука 1.

30. Спосіб за будь-яким із пп. 1-17 та 19-28, який **відрізняється** тим, що Сполуку 1 вводять у 21-денному режимі дозування, при цьому 21-денний режим дозування включає:
- (a) перший період, коли Сполуку 1 вводять один раз на день протягом 14 днів; і
- 40 (b) другий період, коли Сполуку 1 не вводять протягом 7 днів.

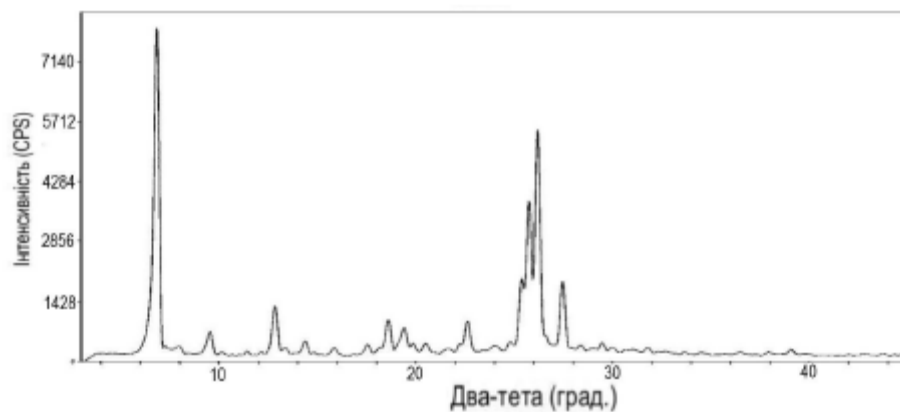


Fig. 1

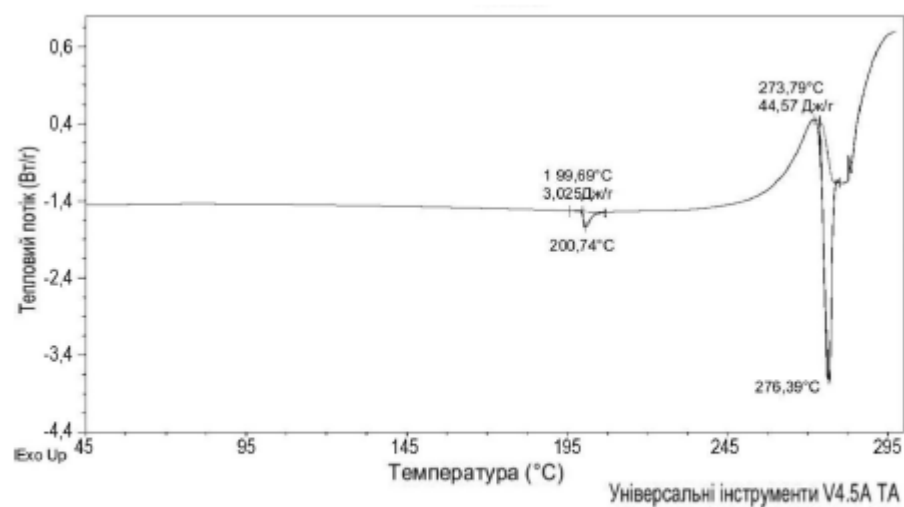


Fig. 2

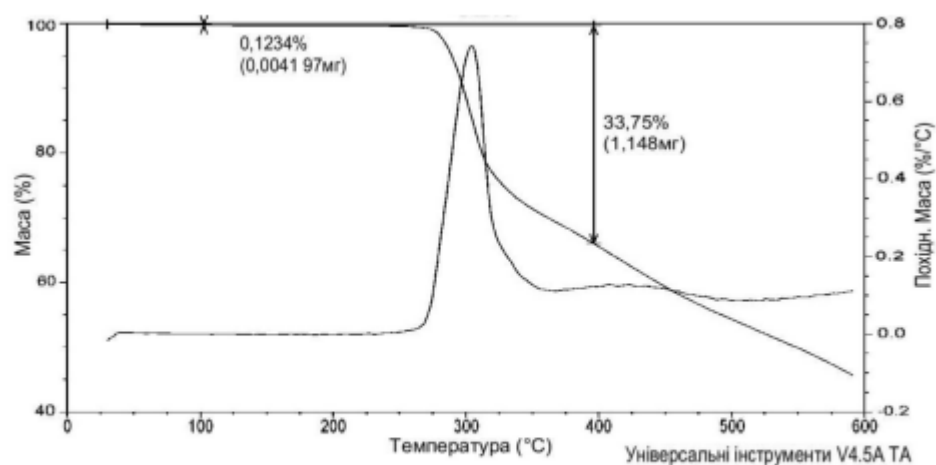
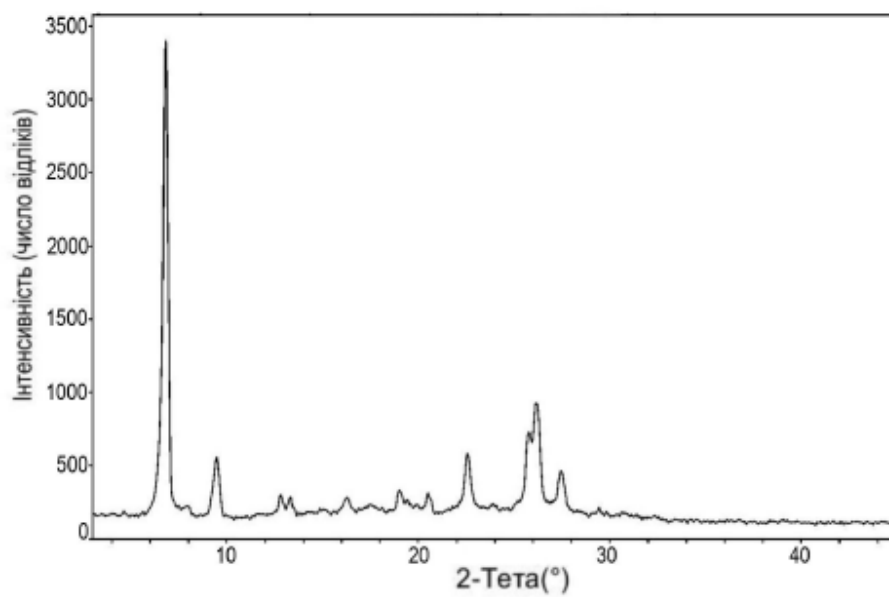
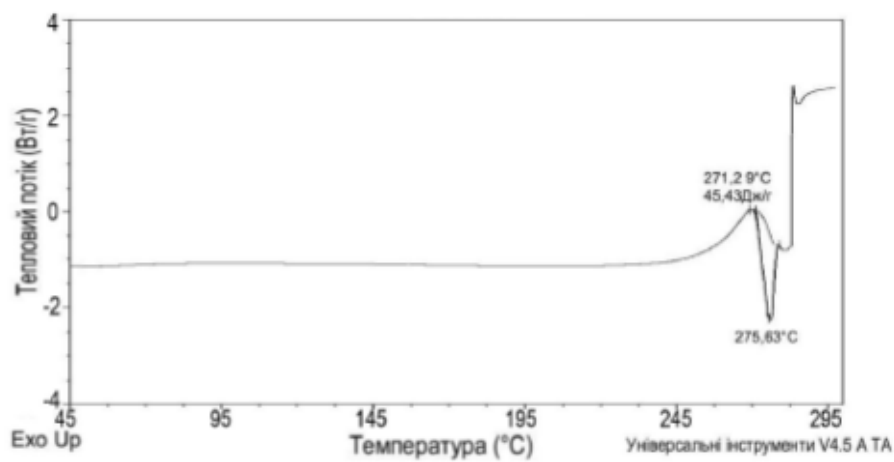


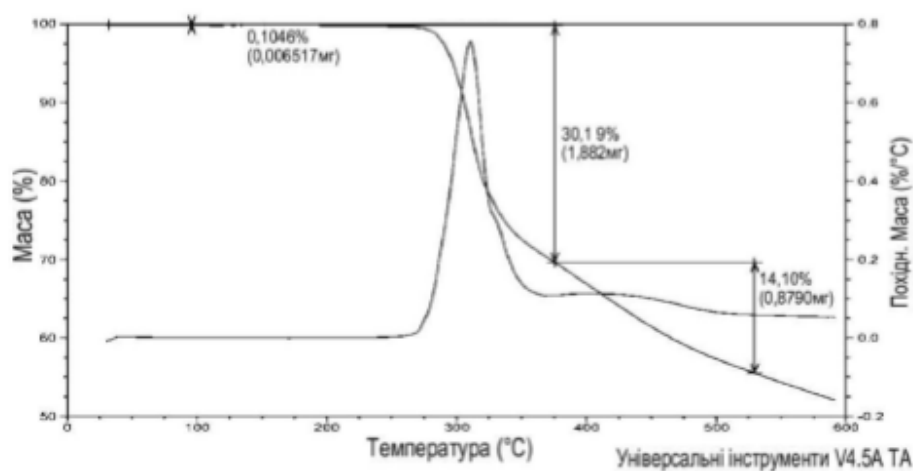
Fig. 3



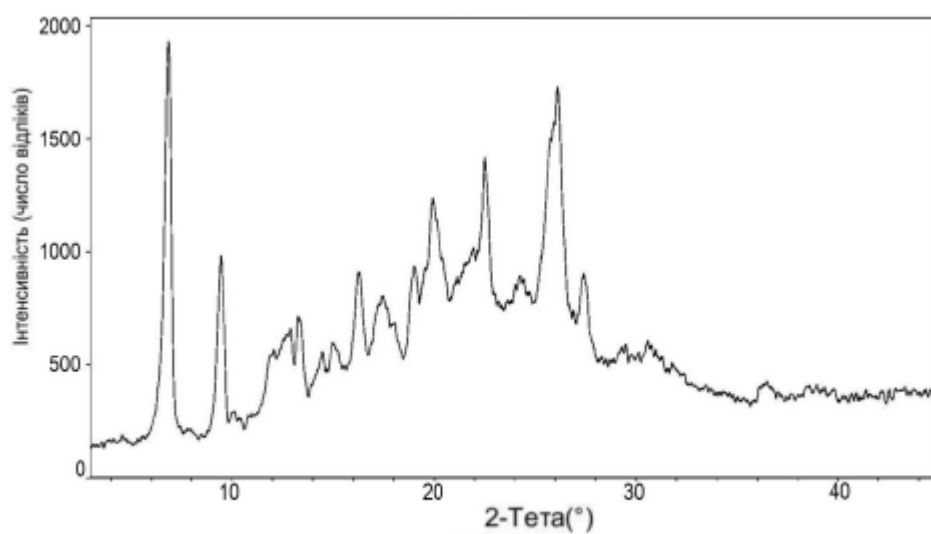
Фіг. 4



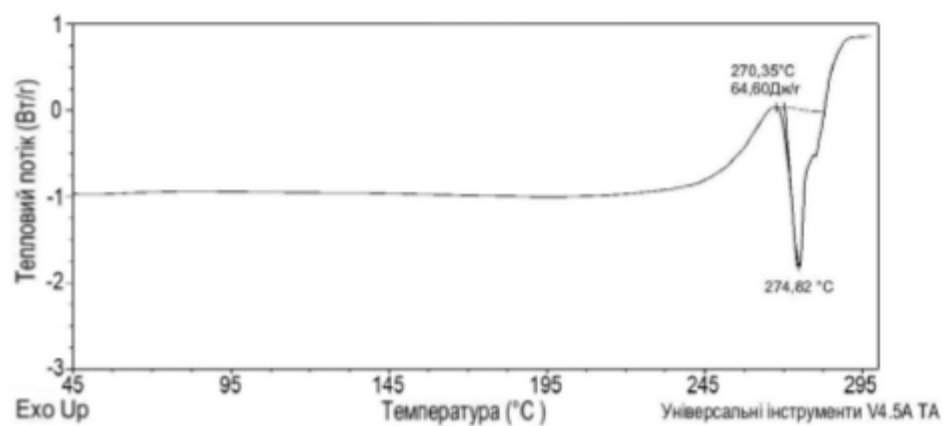
Фіг. 5



Фіг. 6



Фіг. 7



Фіг. 8

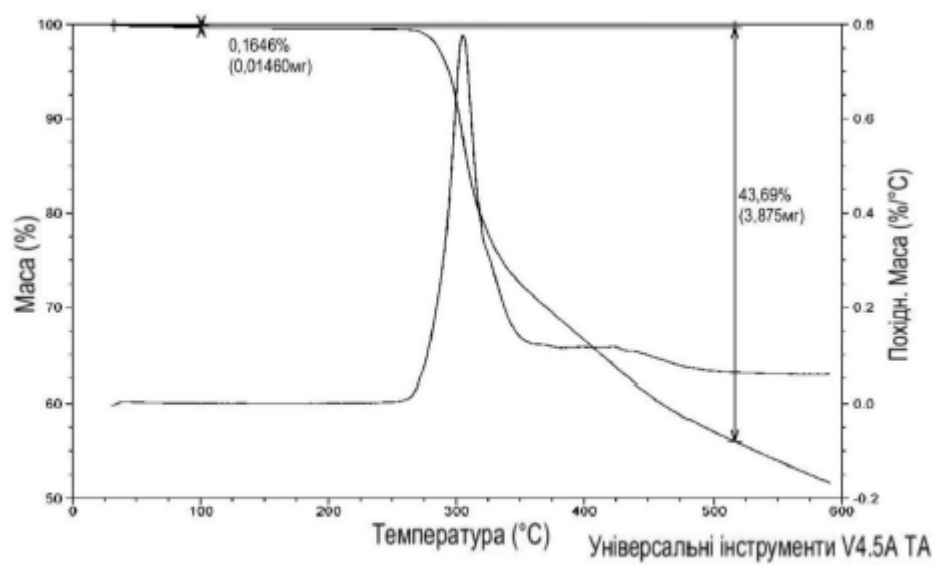


Fig. 9

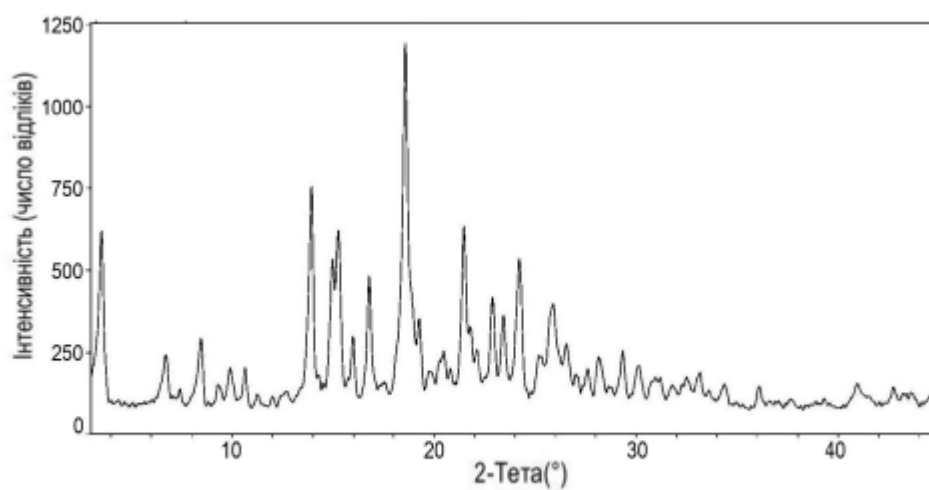
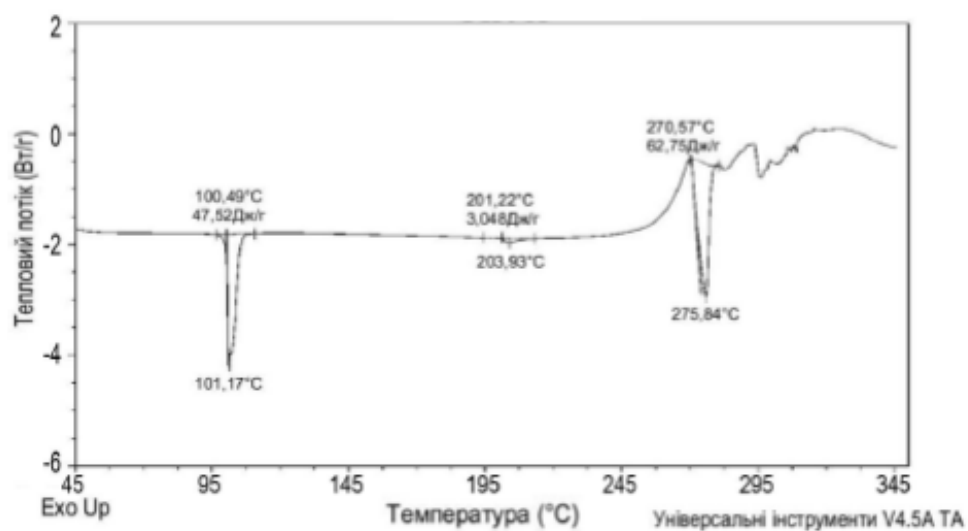
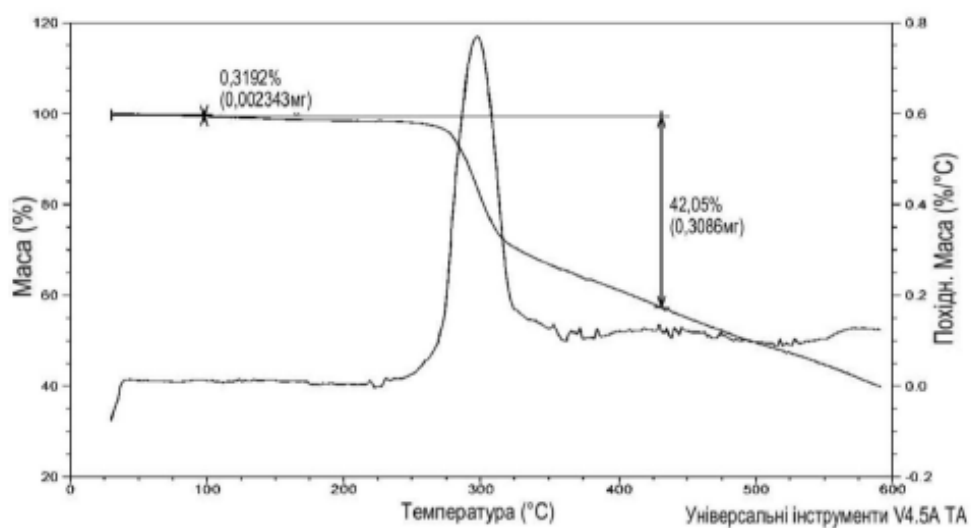


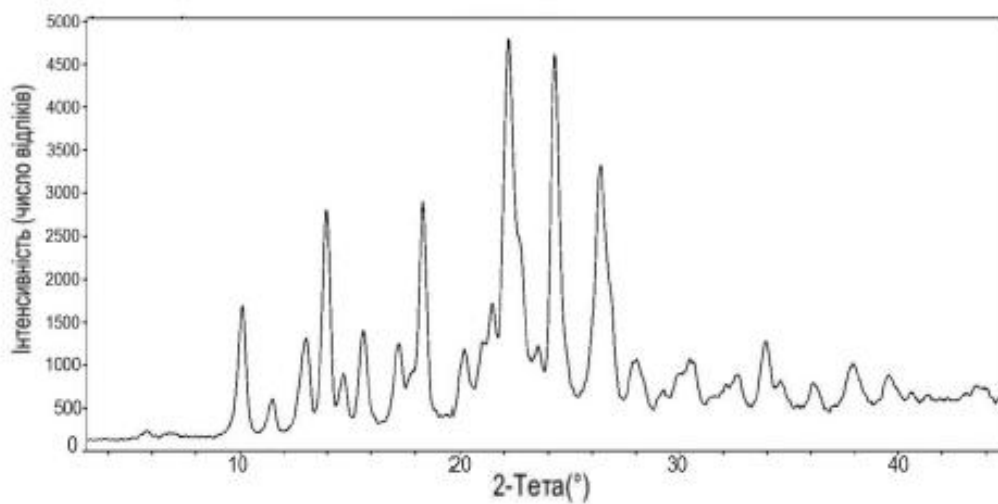
Fig. 10



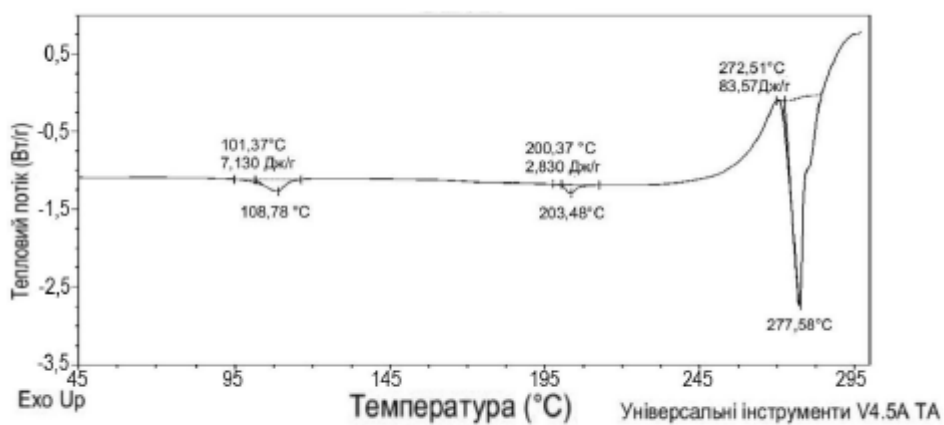
Фиг. 11



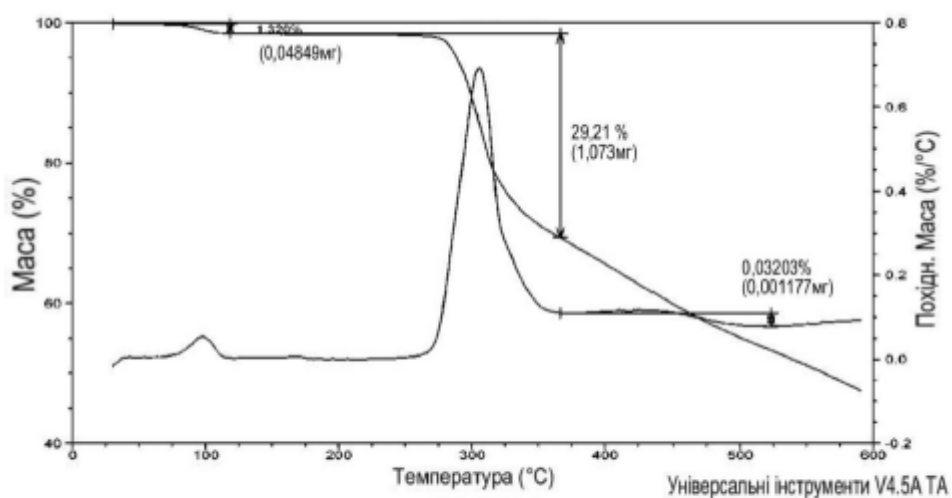
Фиг. 12



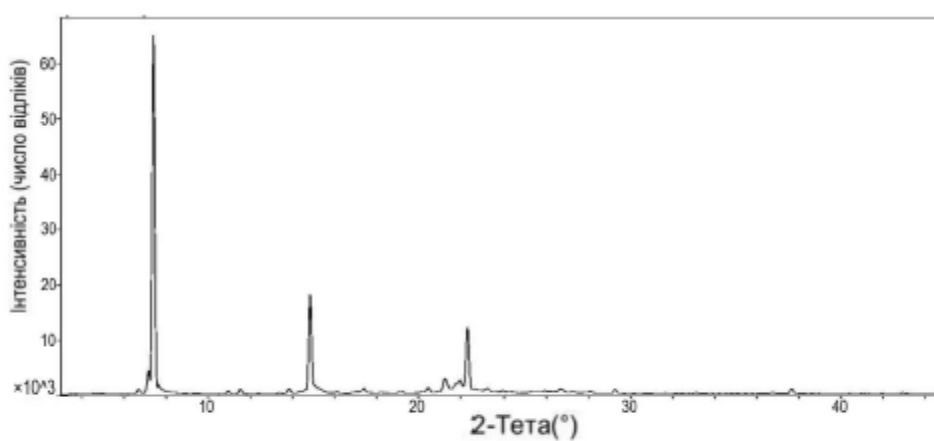
Фіг. 13



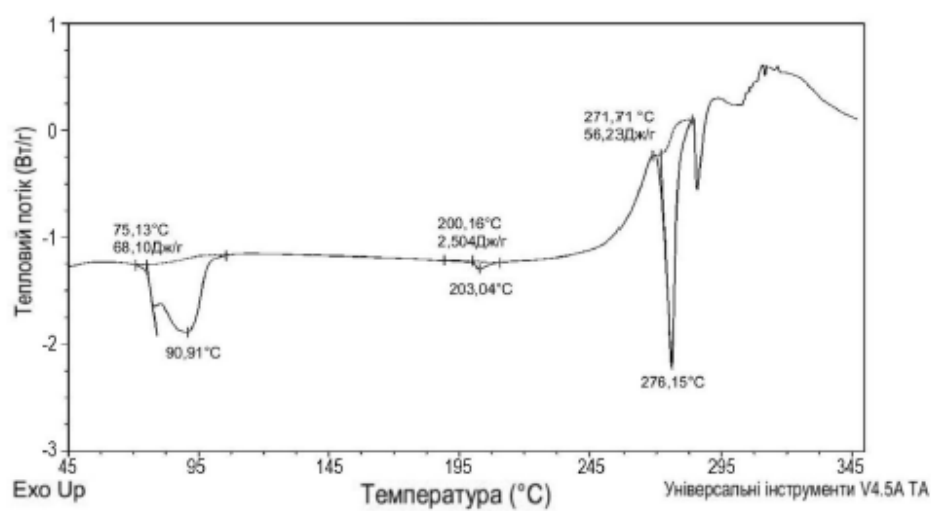
Фіг. 14



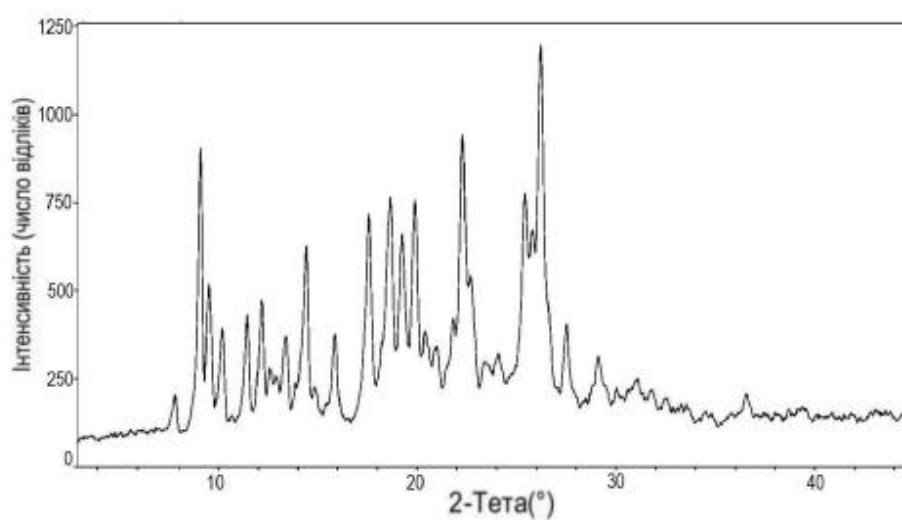
Фіг. 15



Фіг. 16



Фіг. 17



Фіг. 18

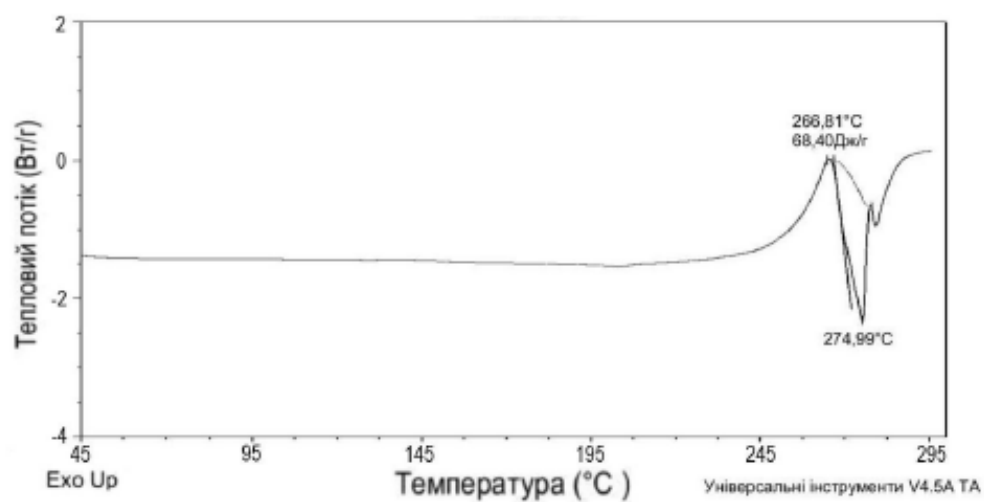


Fig. 19

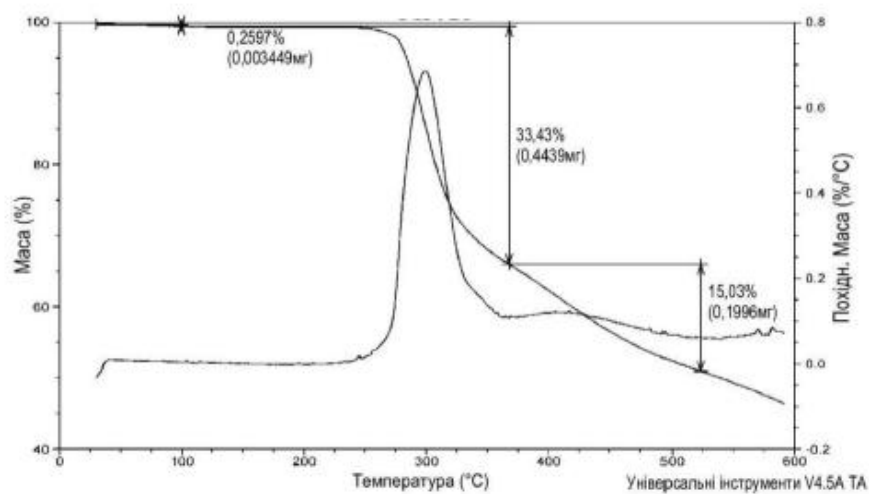
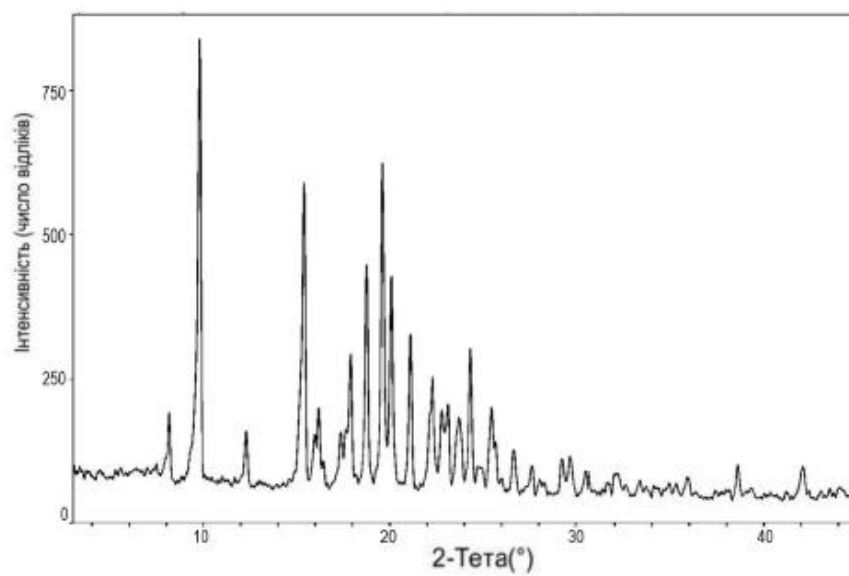
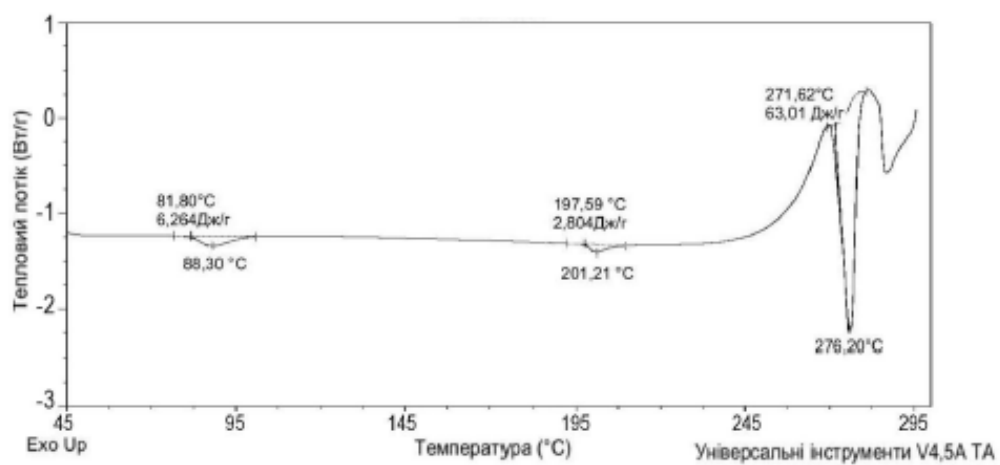


Fig. 20



Фіг. 21



Фіг. 22

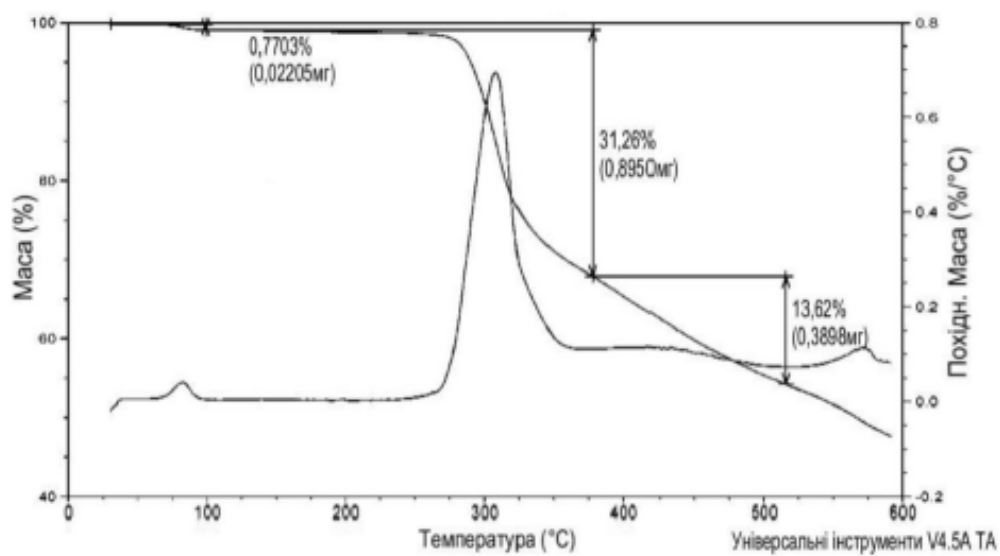


Fig. 23

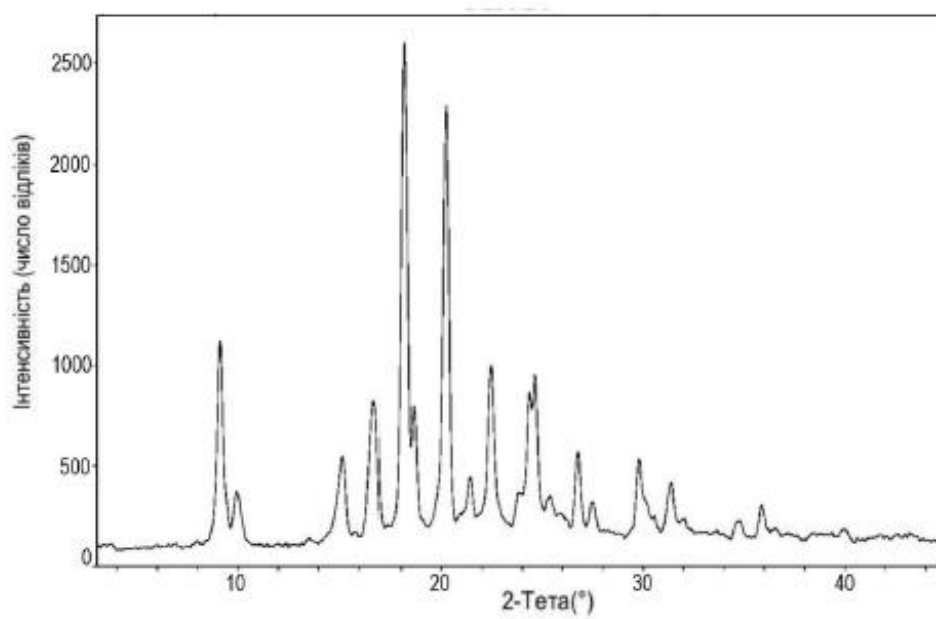


Fig. 24

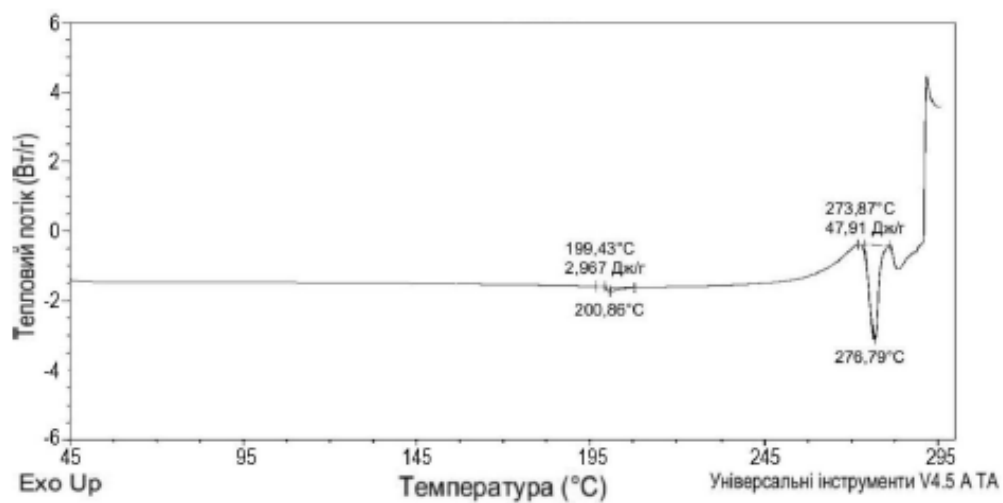


Fig. 25

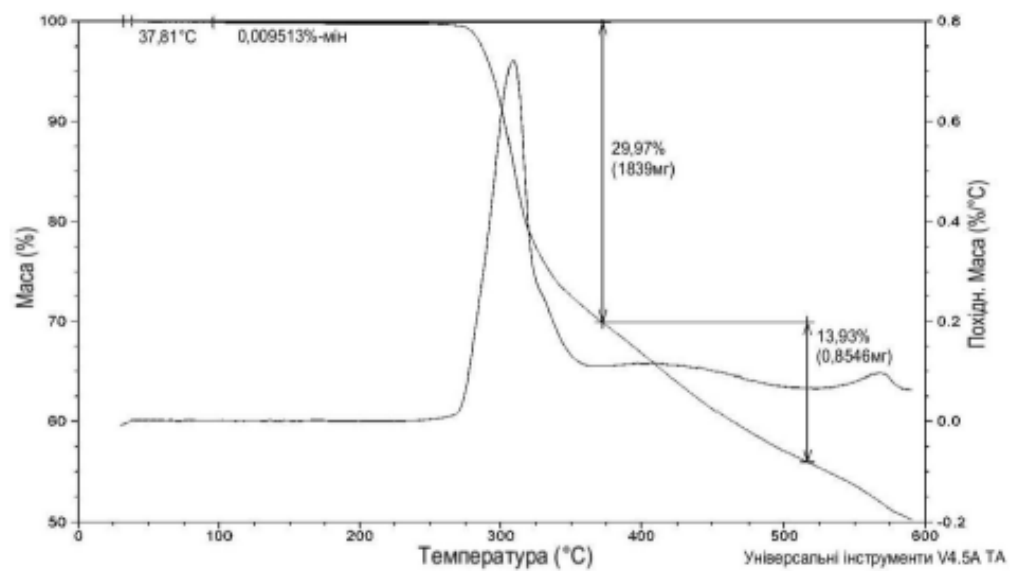
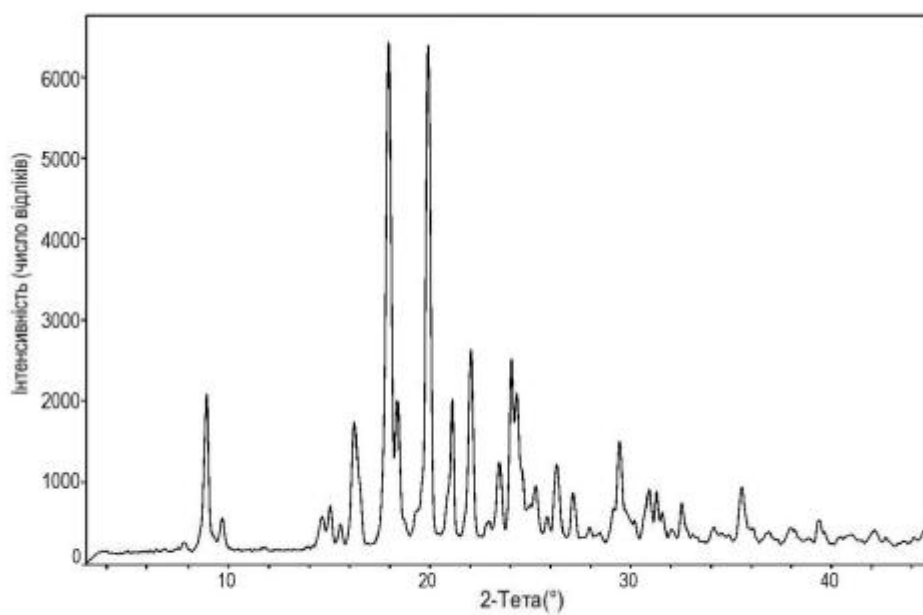
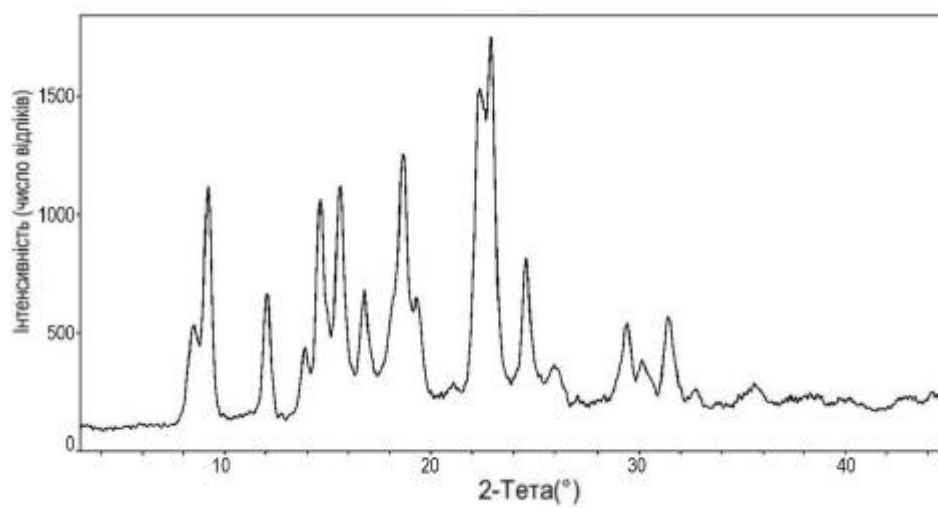


Fig. 26



Фіг. 27



Фіг. 28

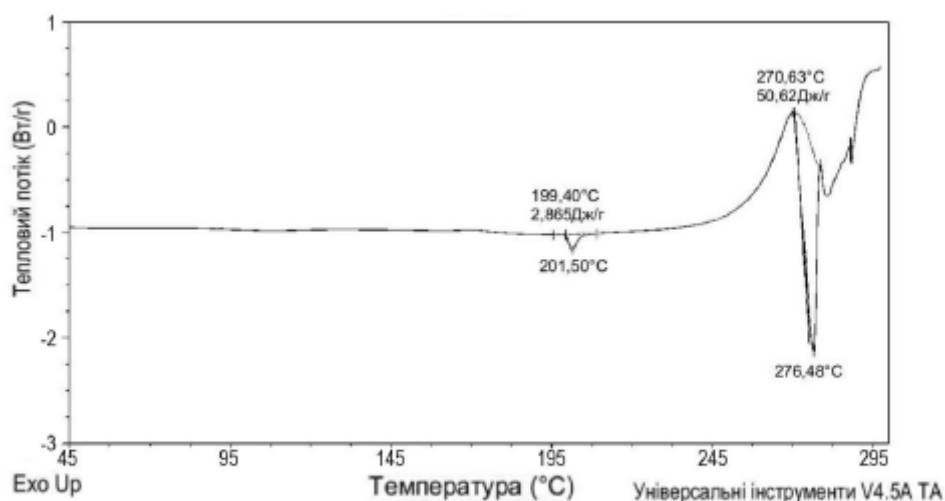


Fig. 29

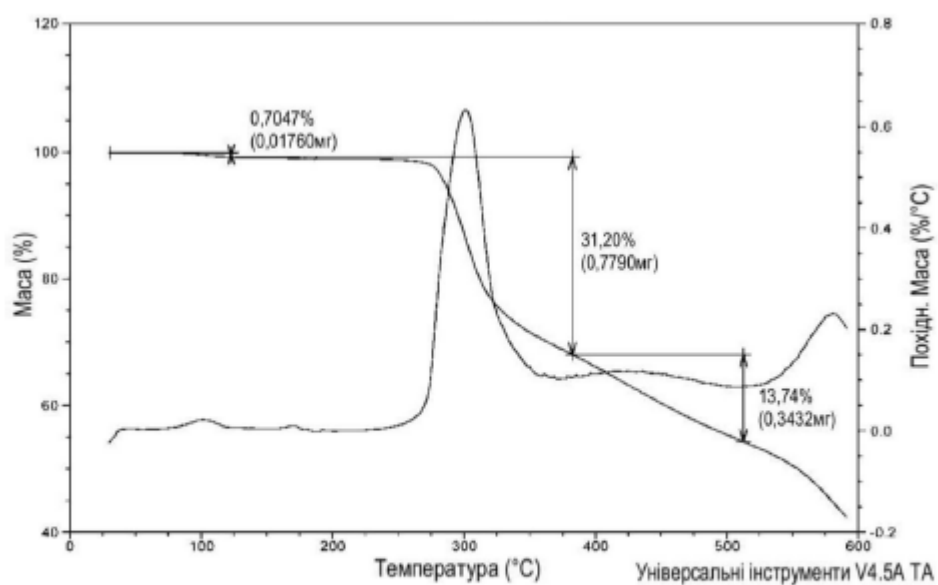
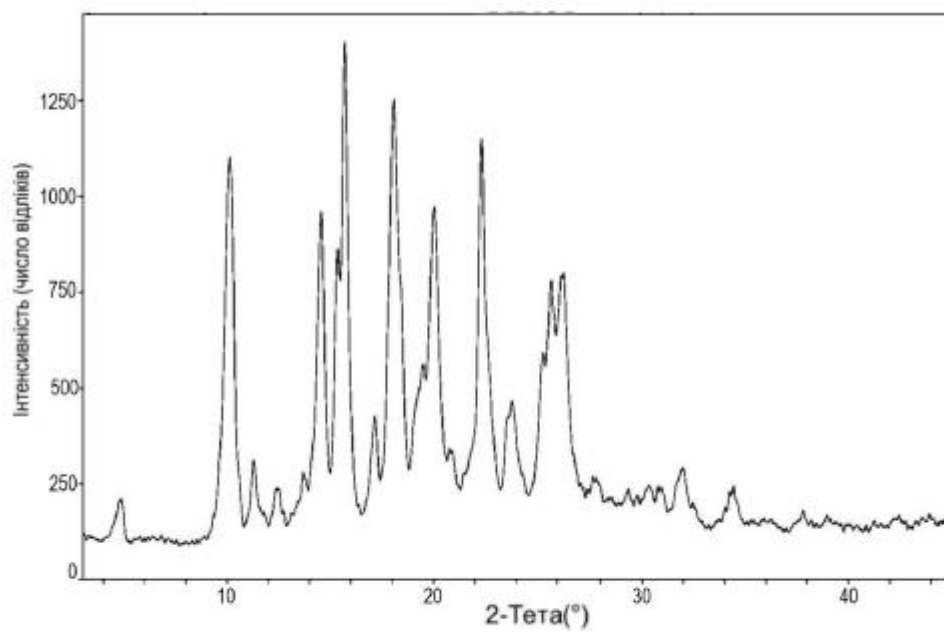
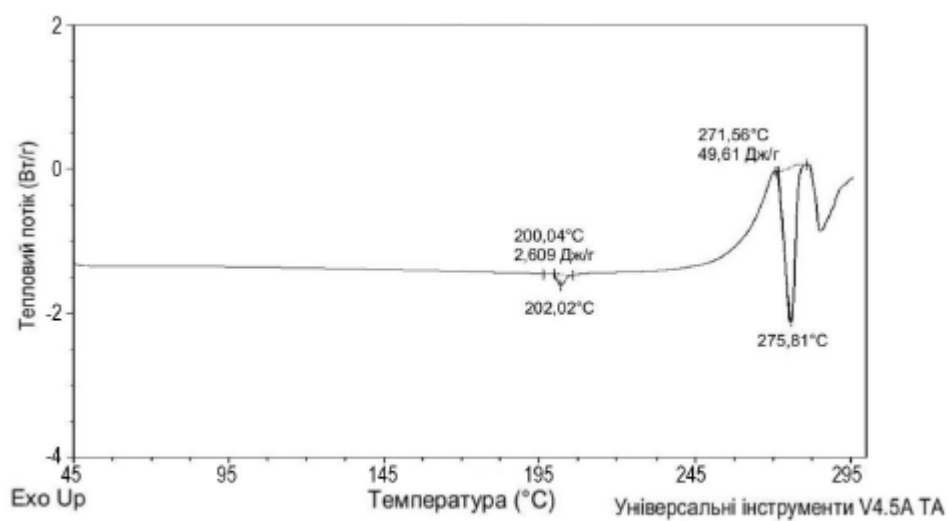


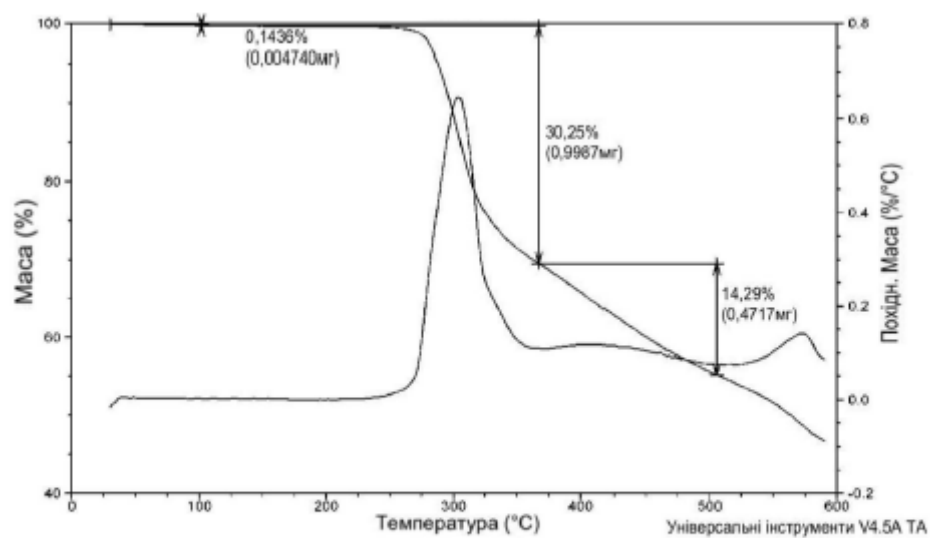
Fig. 30



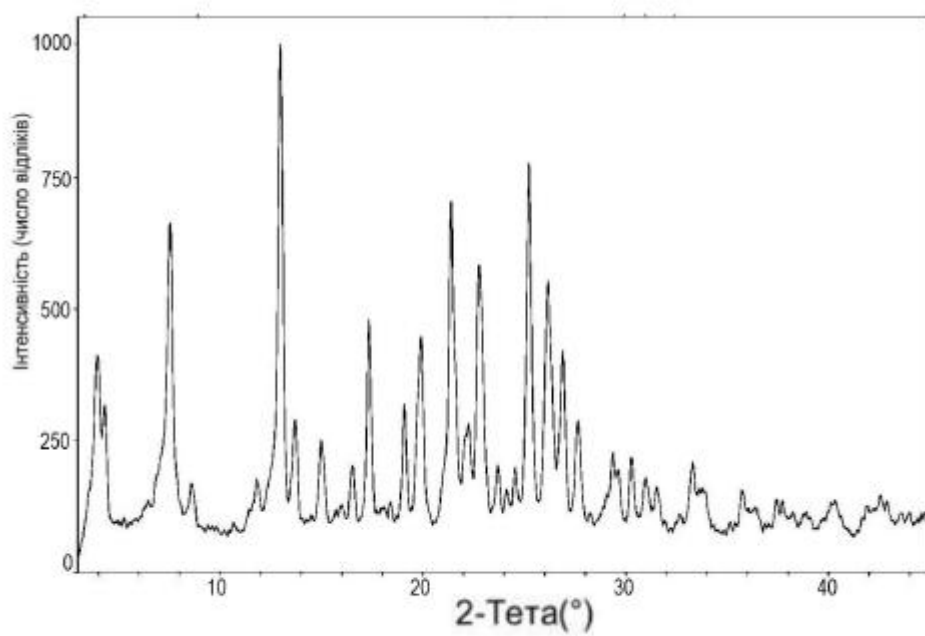
Фіг. 31



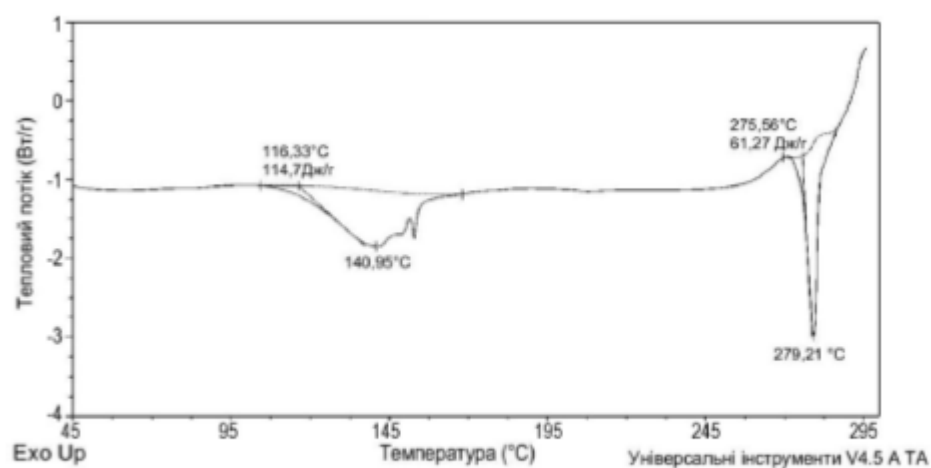
Фіг. 32



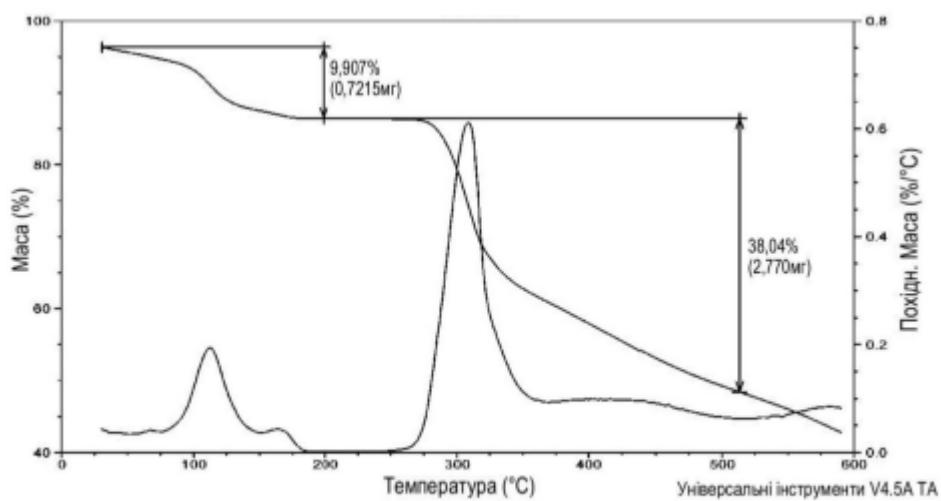
Фіг. 33



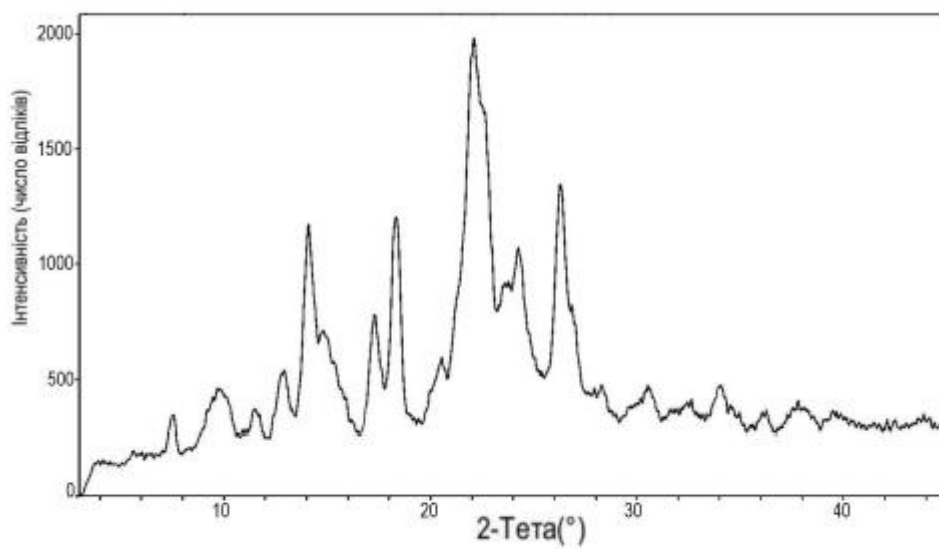
Фіг. 34



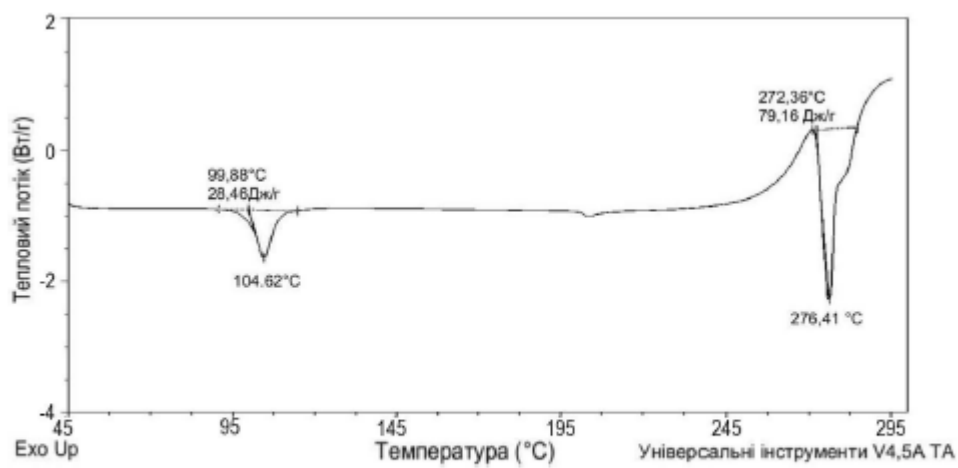
Фіг. 35



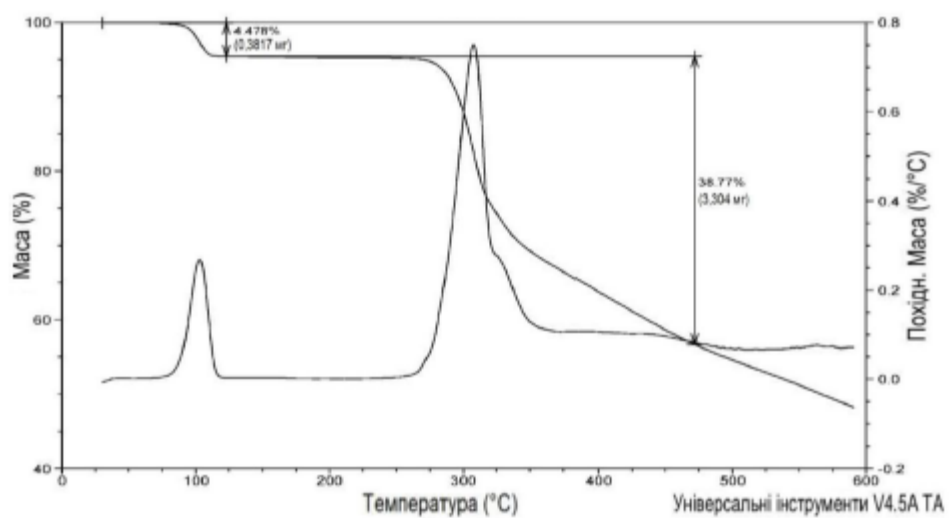
Фіг. 36



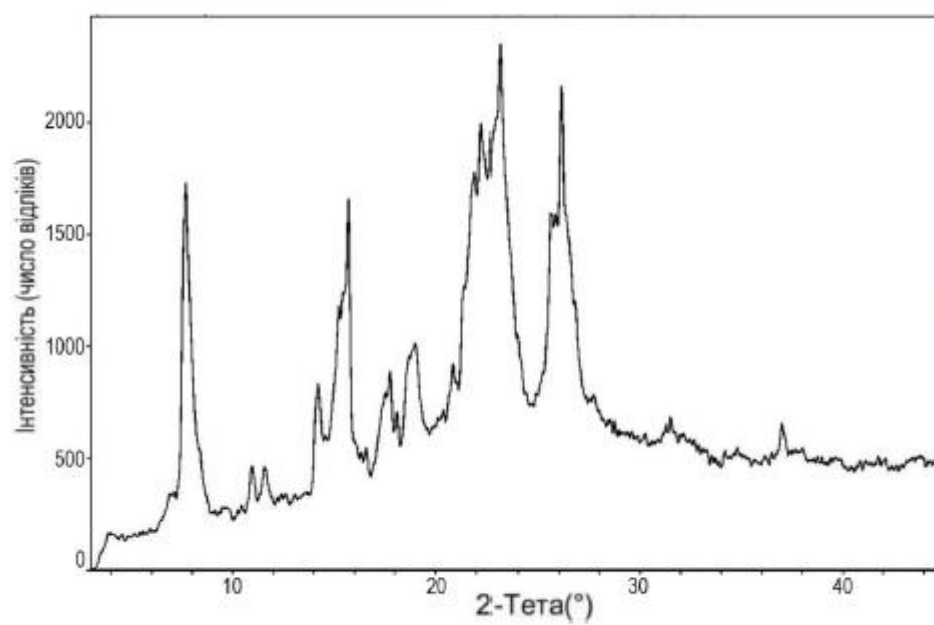
Фіг. 37



Фіг. 38



Фіг. 39



Фіг. 40

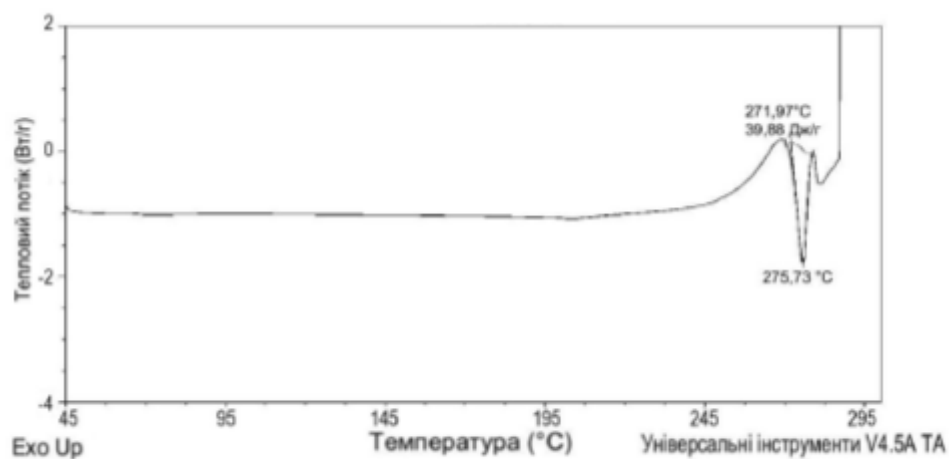


Fig. 41

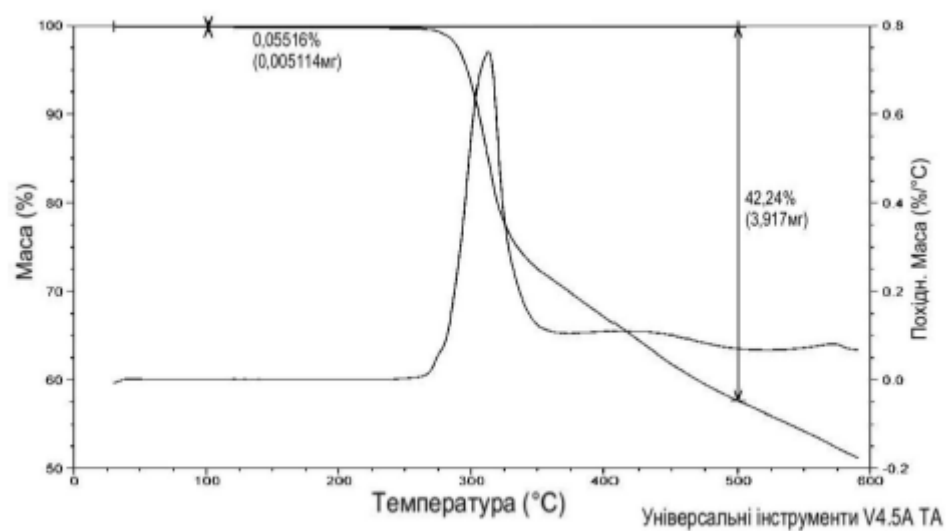


Fig. 42

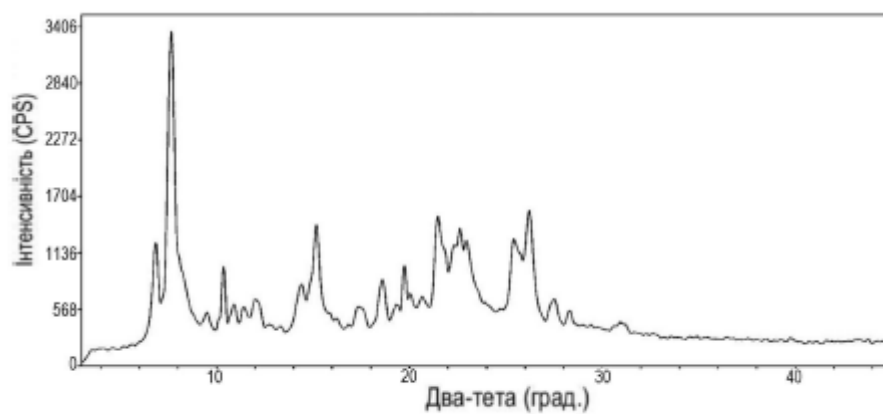
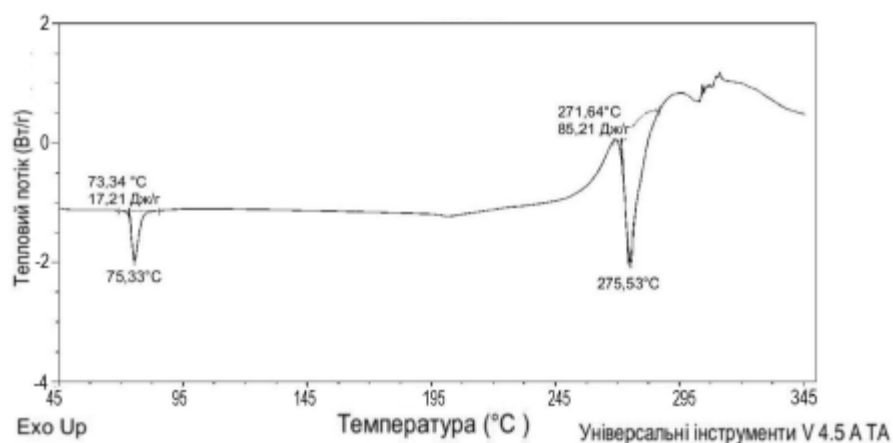
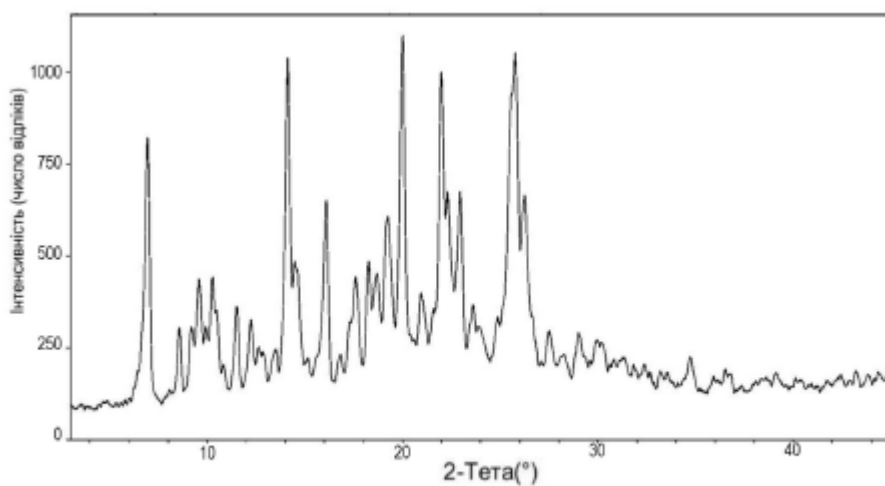


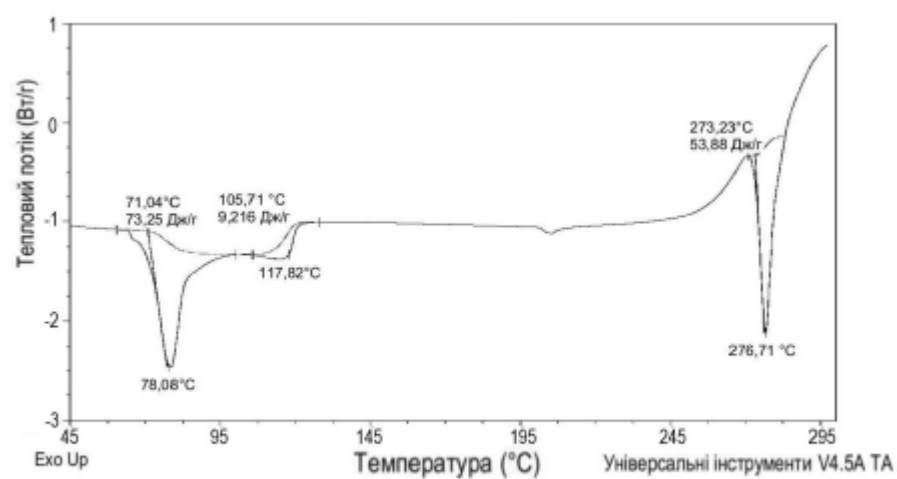
Fig. 43



Фіг. 44



Фіг. 45



Фіг. 46

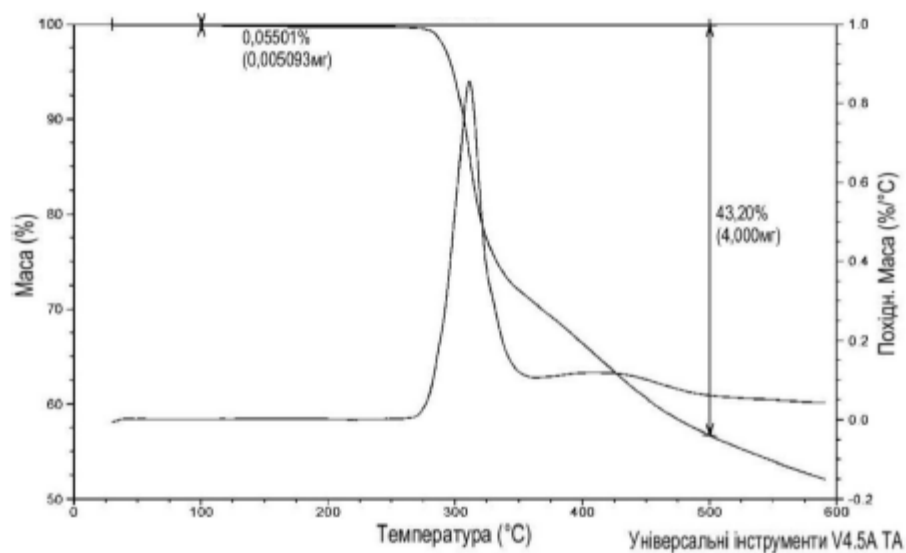


Fig. 47

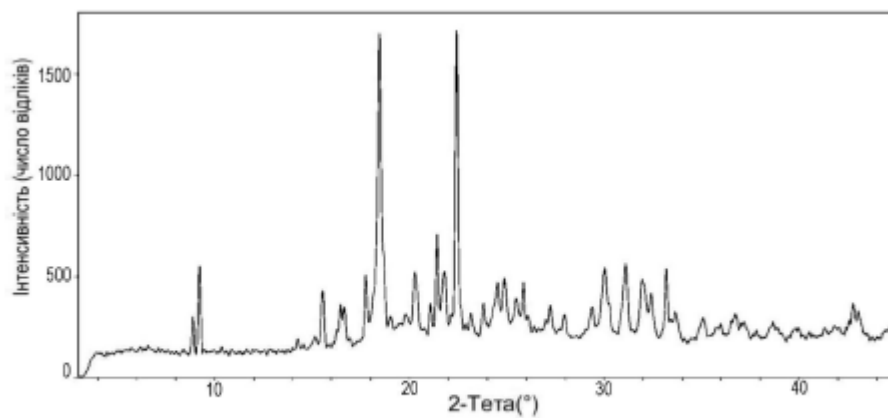


Fig. 48

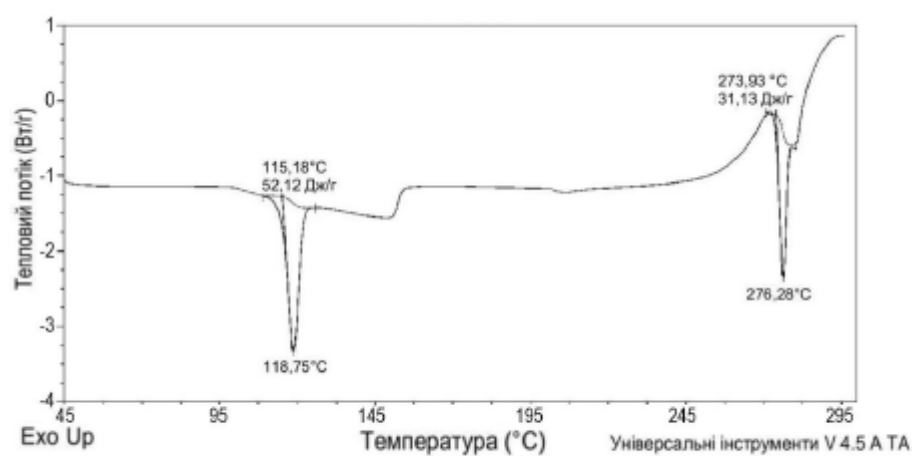
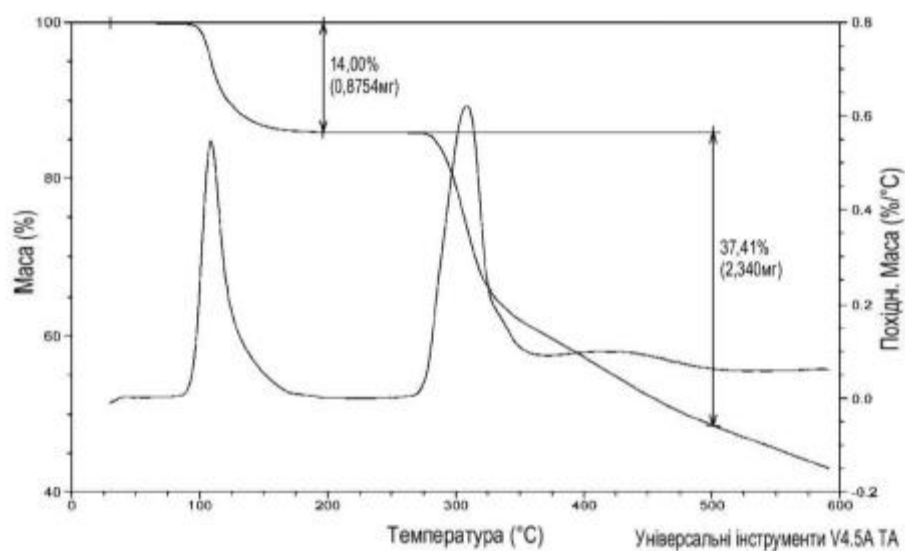
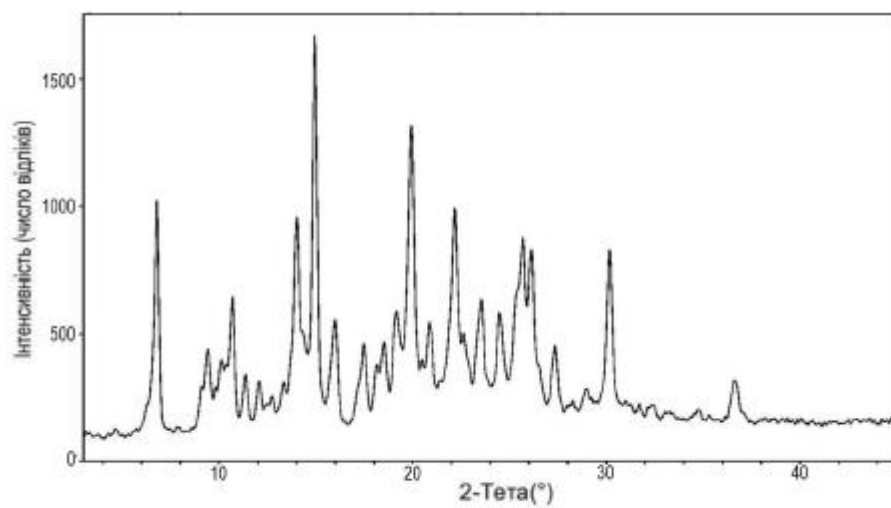


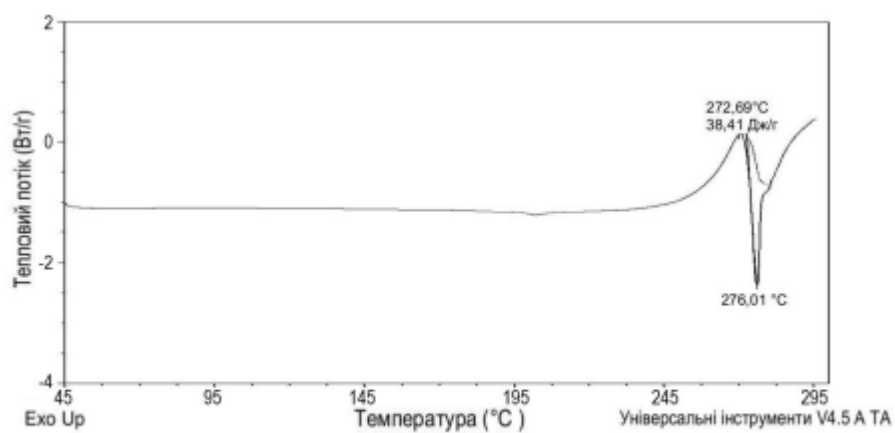
Fig. 49



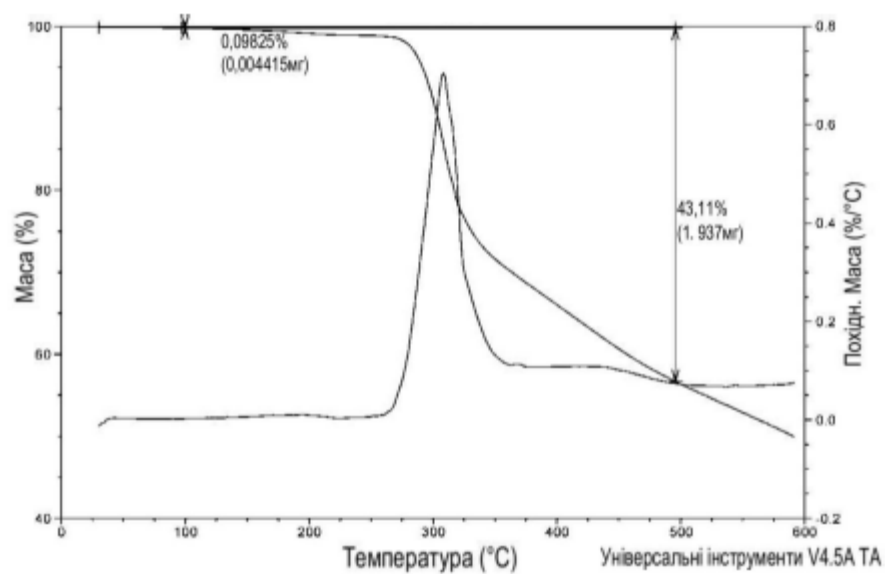
Фіг. 50



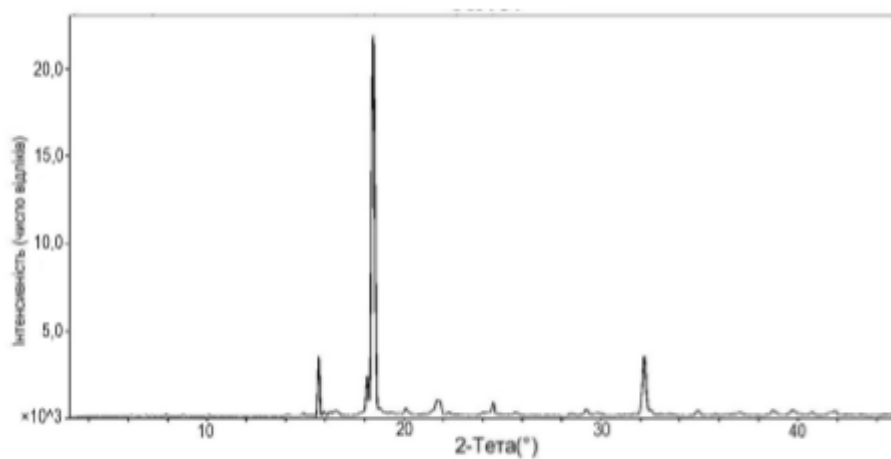
Фіг. 51



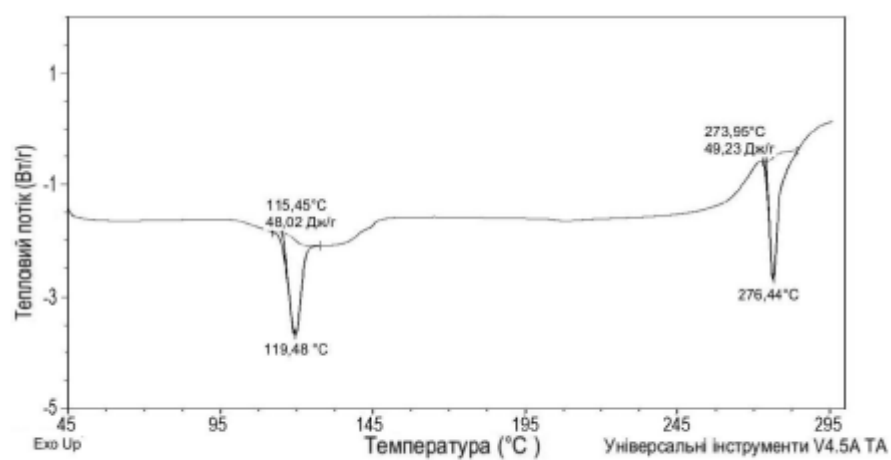
Фіг. 52



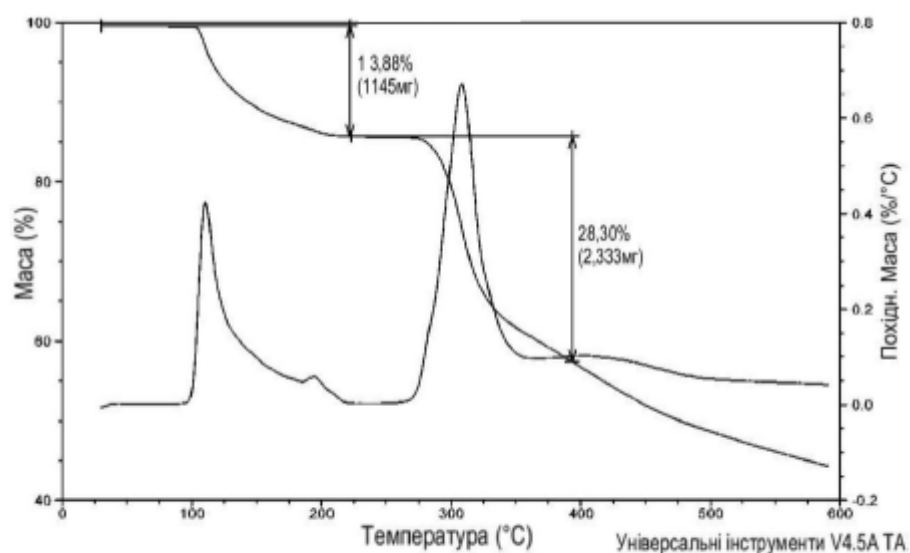
Фіг. 53



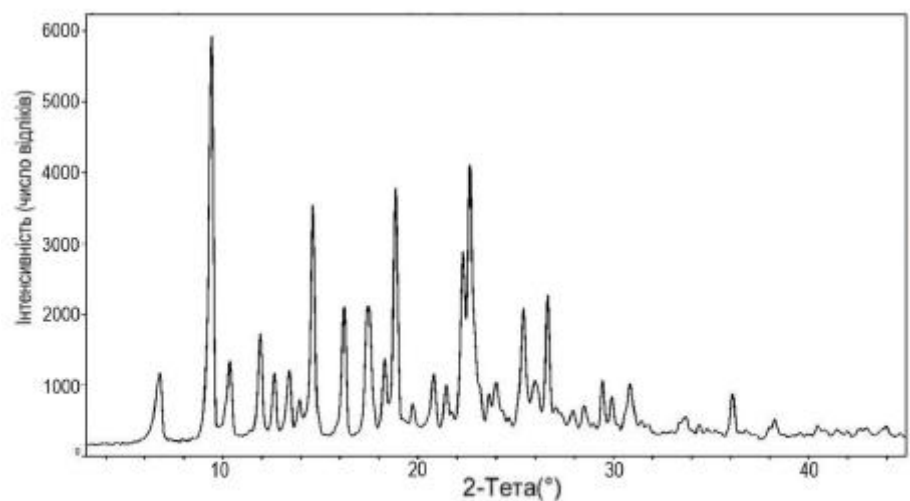
Фіг. 54



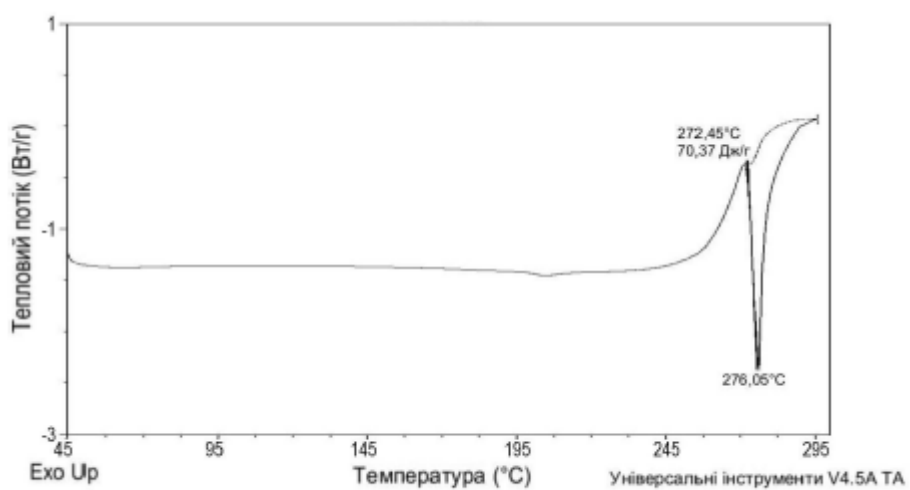
Фіг. 55



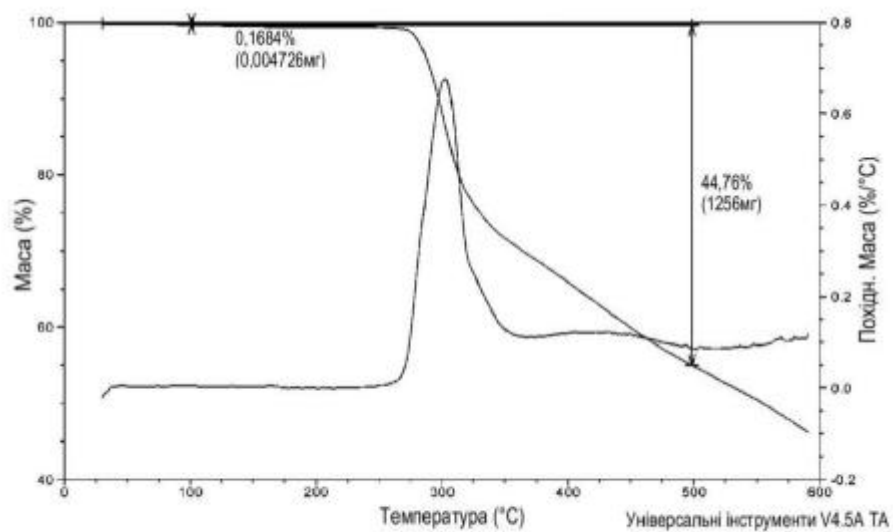
Фіг. 56



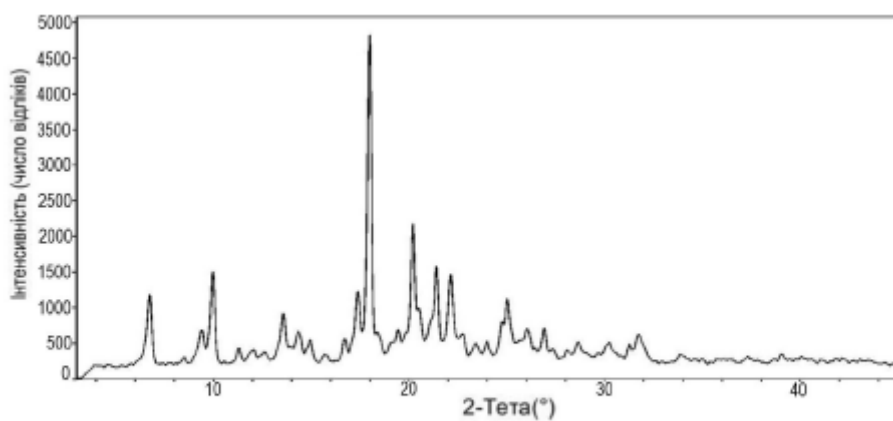
Фіг. 57



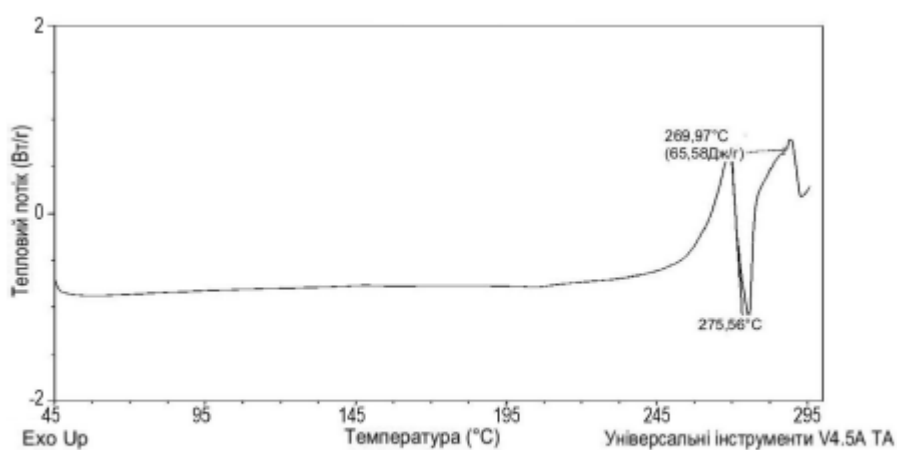
Фіг. 58



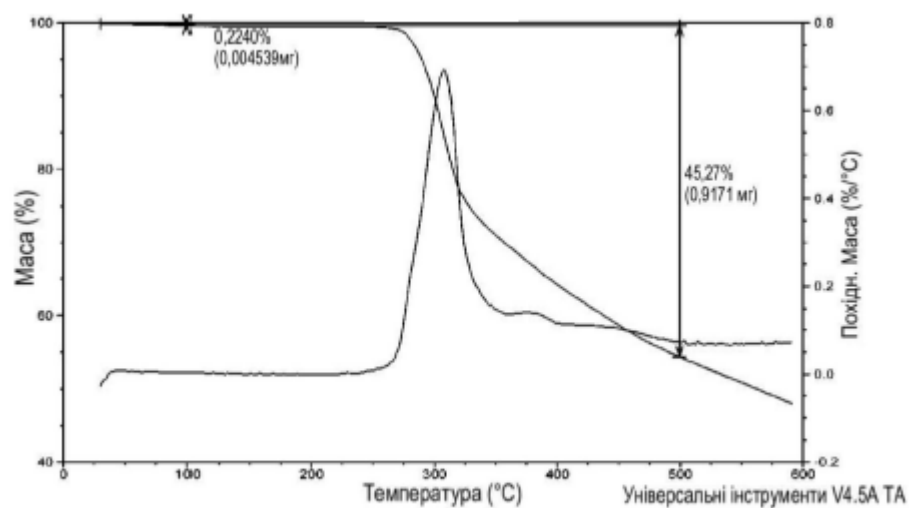
Фіг. 59



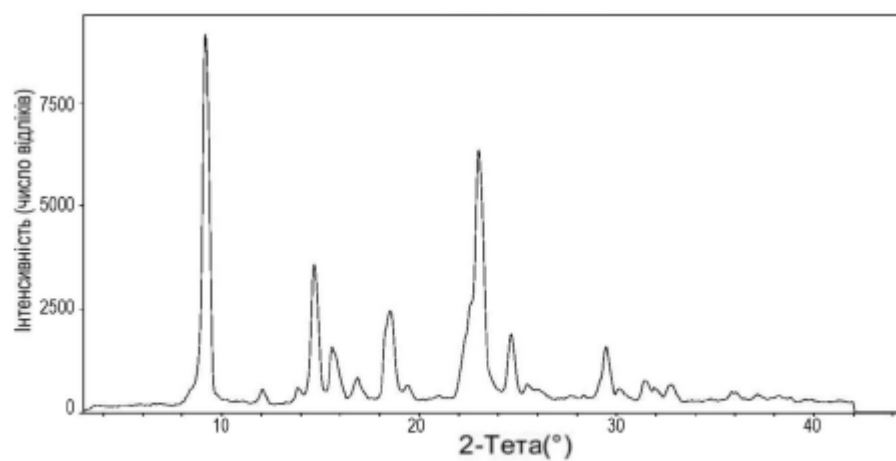
Фіг. 60



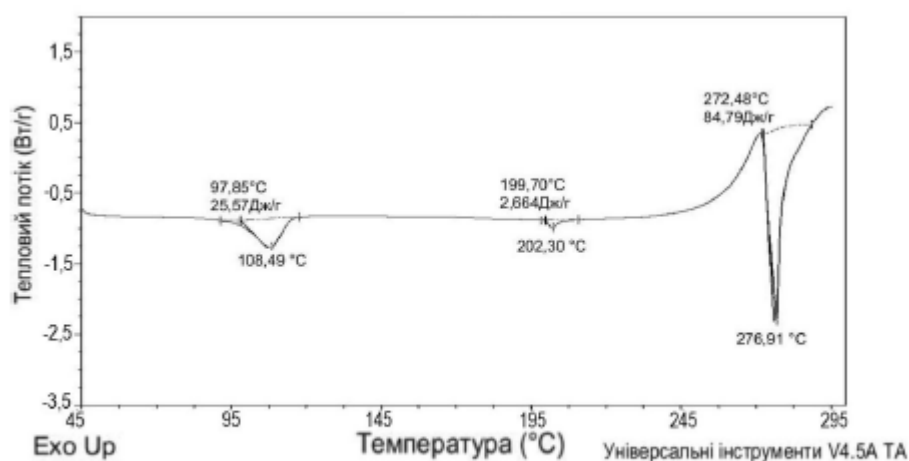
Фіг. 61



Фіг. 62



Фіг. 63



Фіг. 64

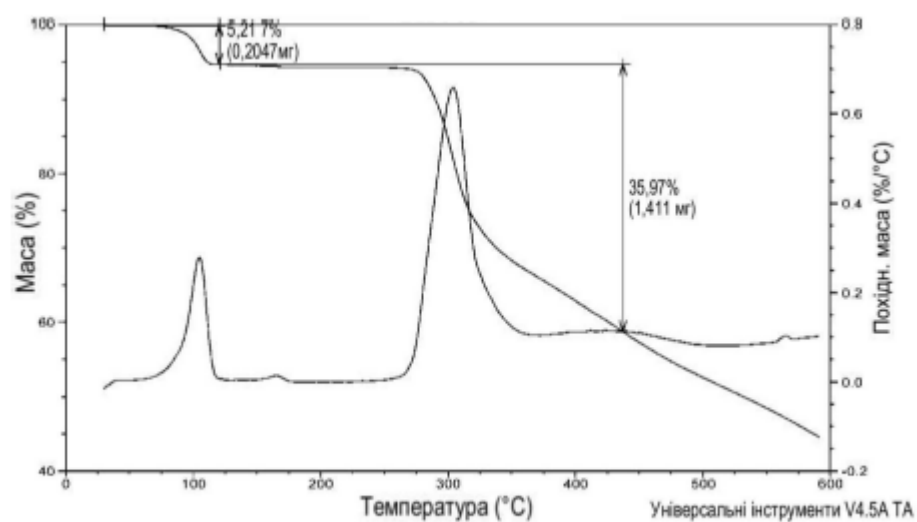


Fig. 65

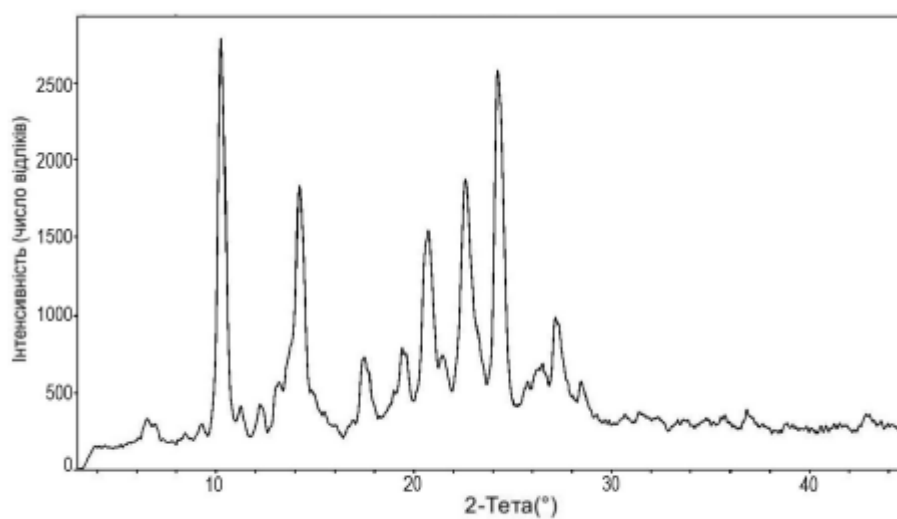


Fig. 66

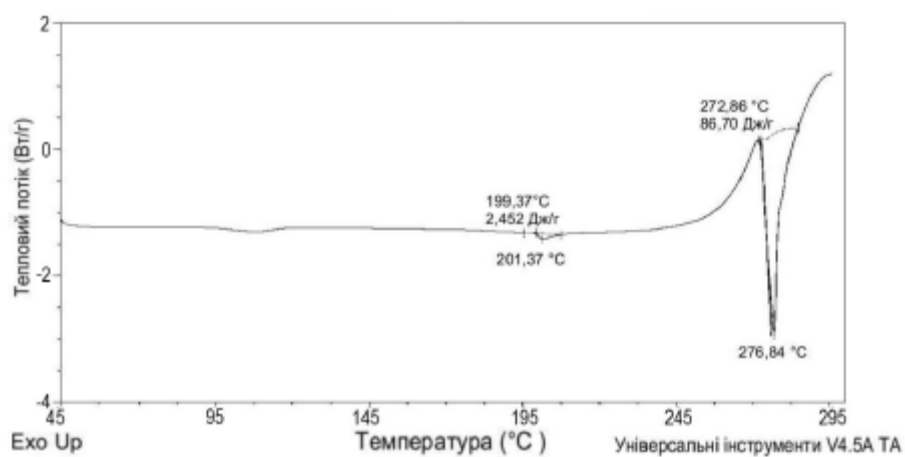


Fig. 67

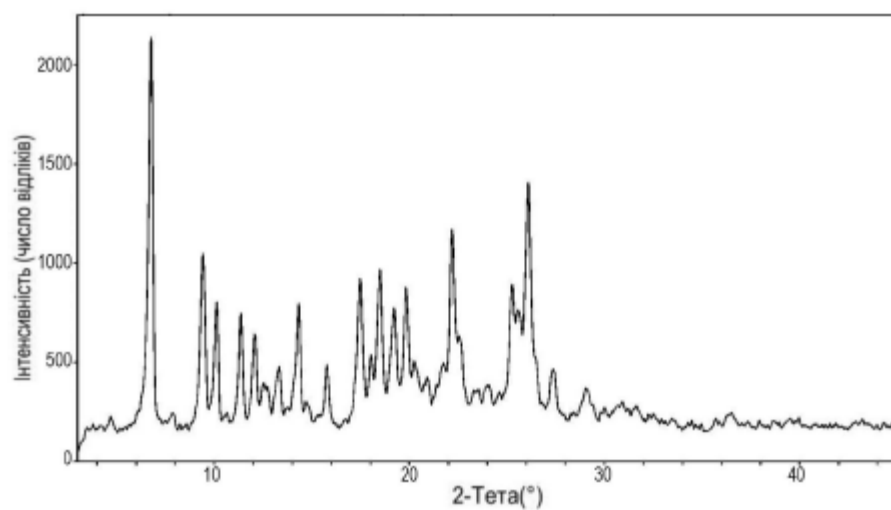


Fig. 68

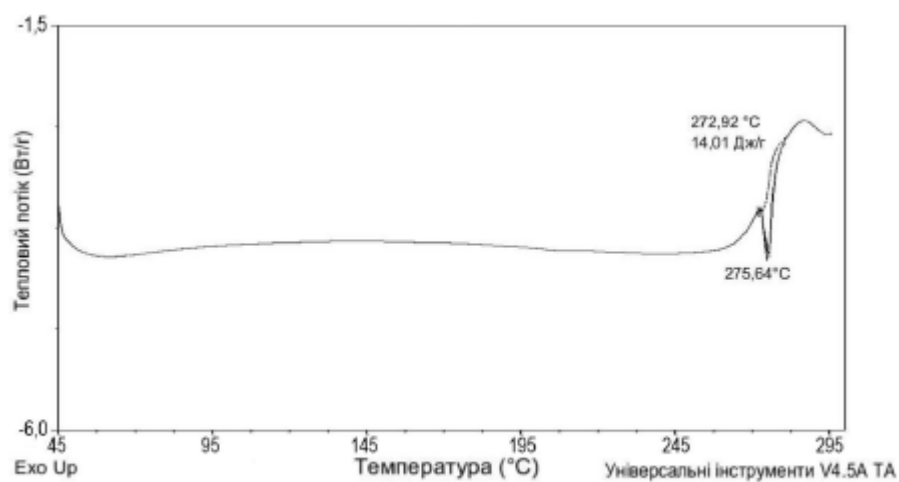


Fig. 69

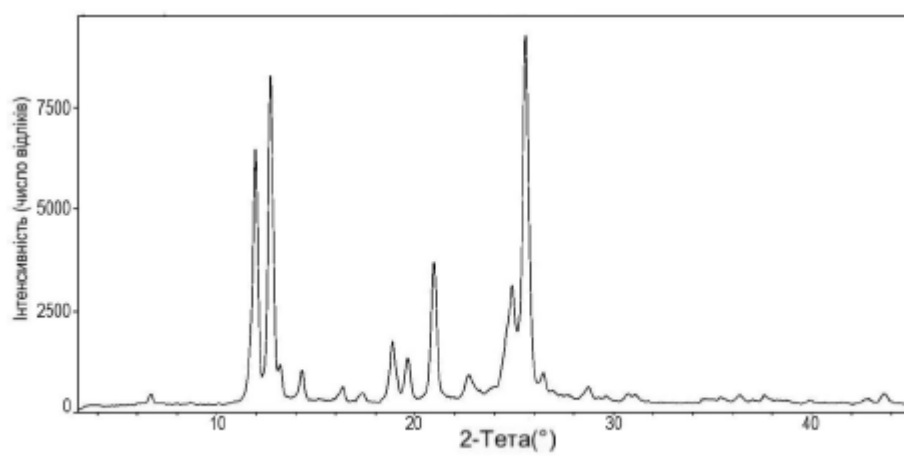


Fig. 70

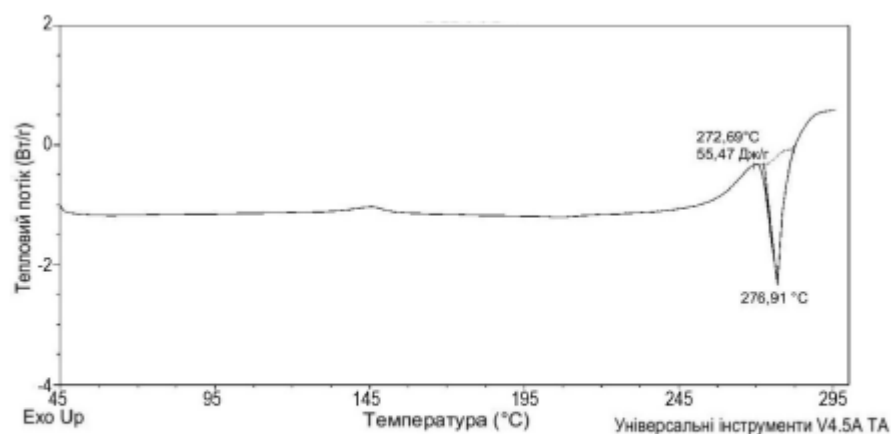


Fig. 71

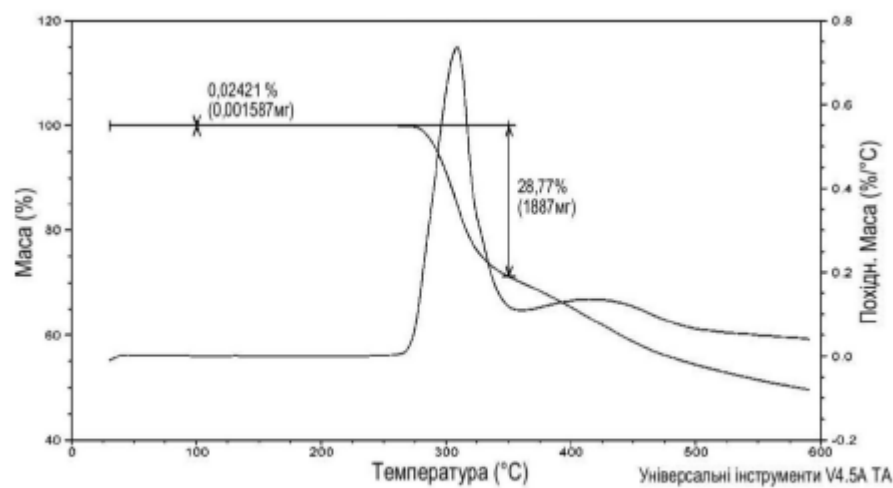


Fig. 72

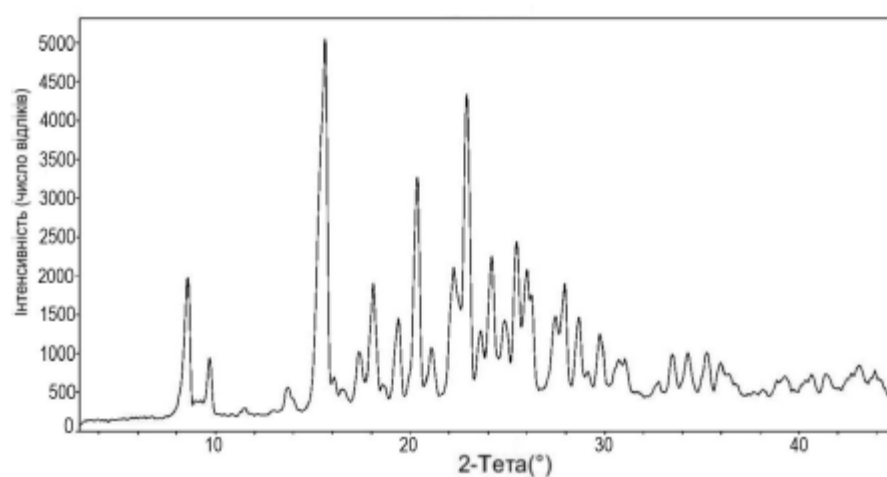


Fig. 73

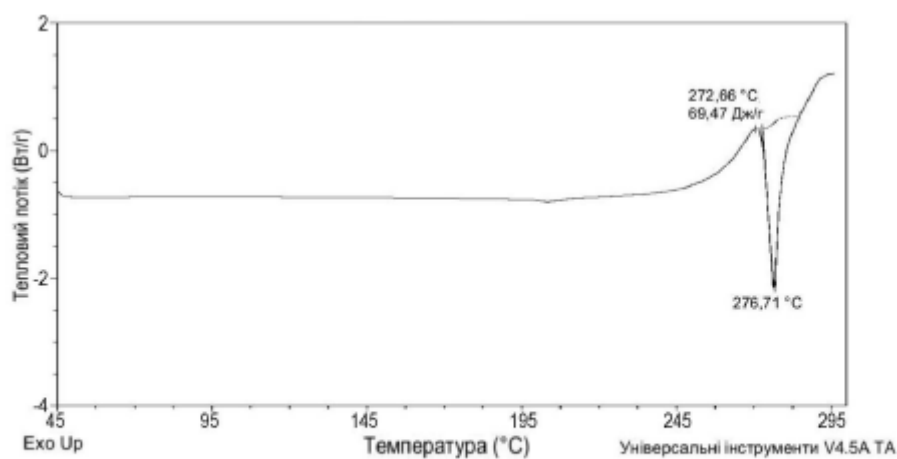


Fig. 74

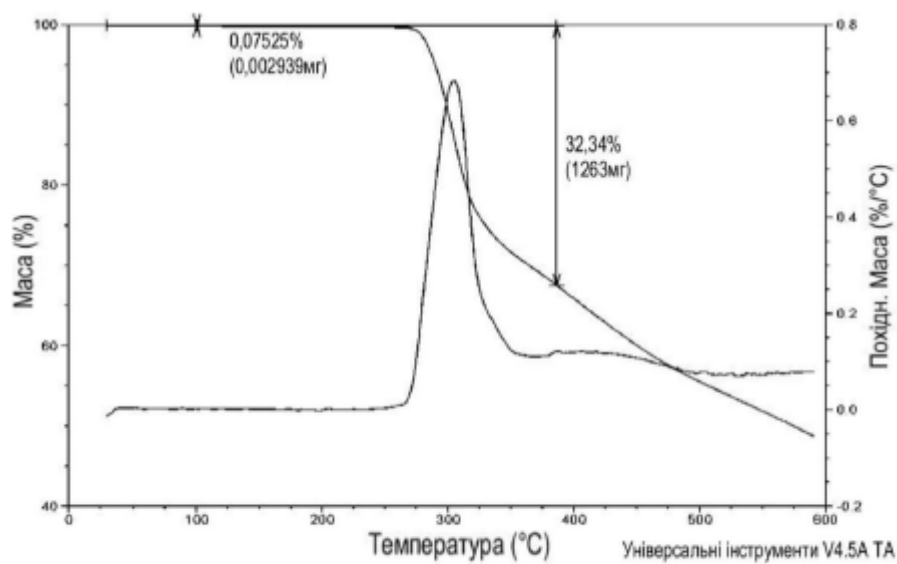


Fig. 75

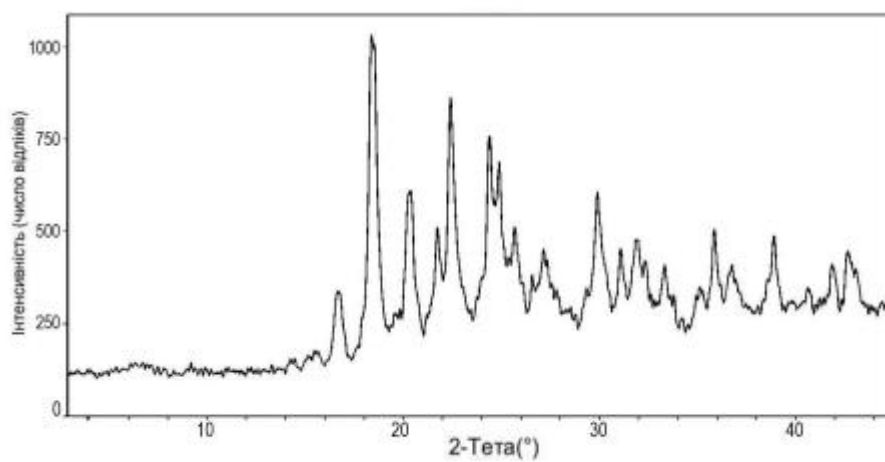


Fig. 76

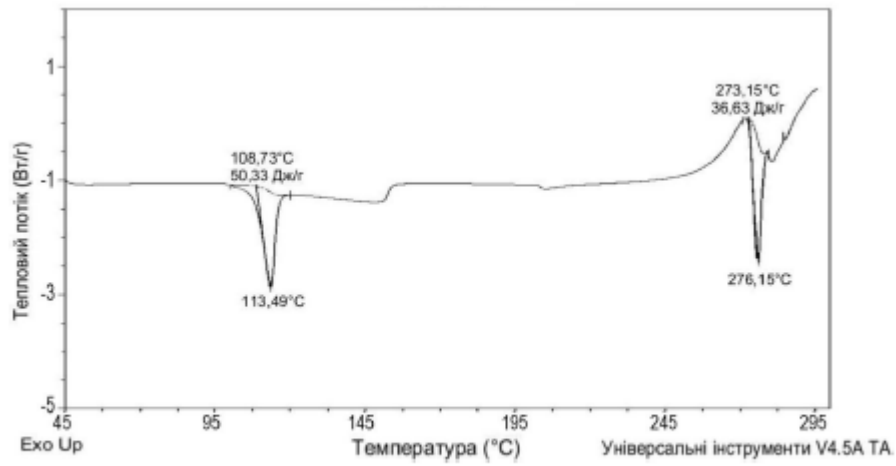


Fig. 77

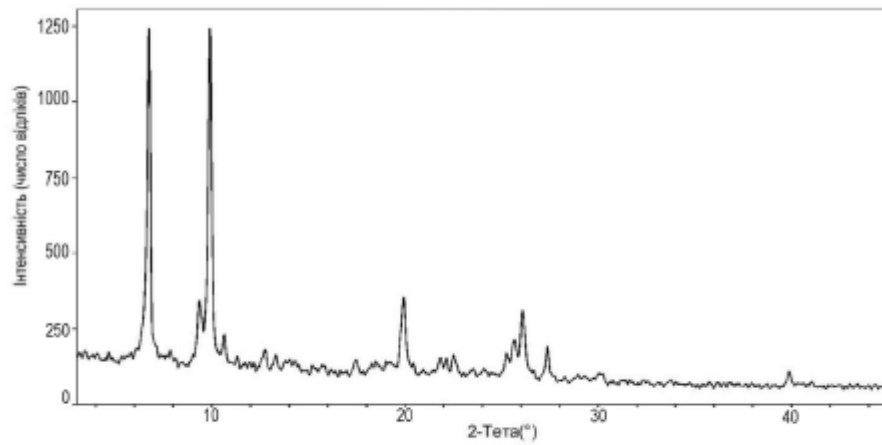


Fig. 78

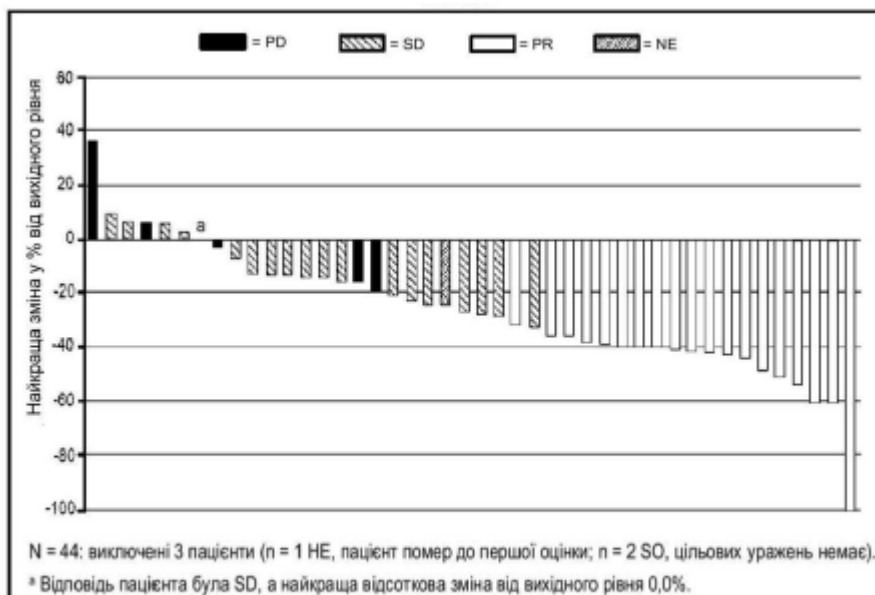
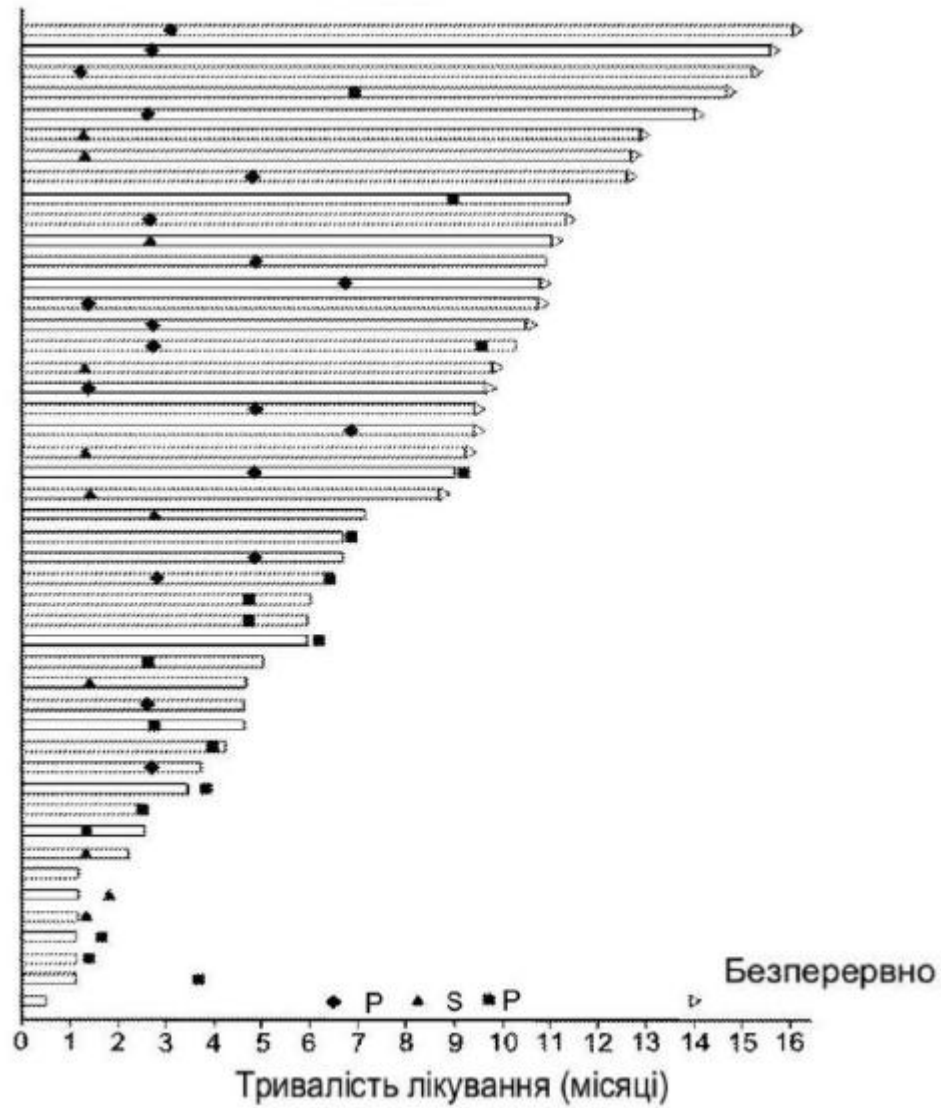
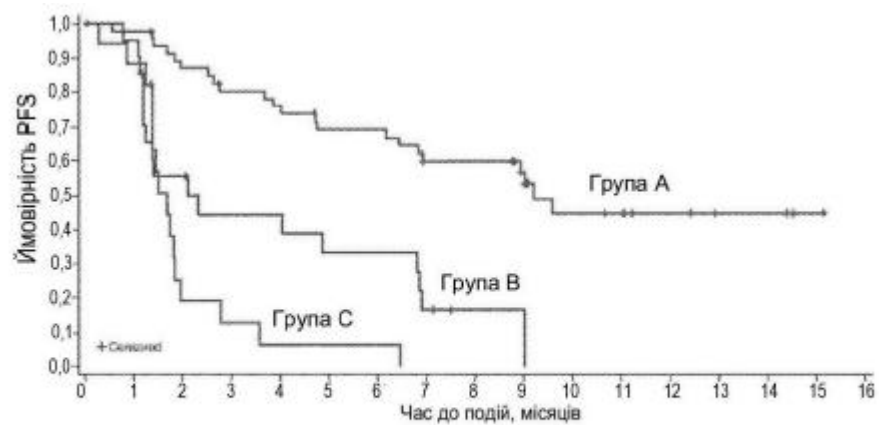


Fig. 79



Фіг. 80



Фіг. 81

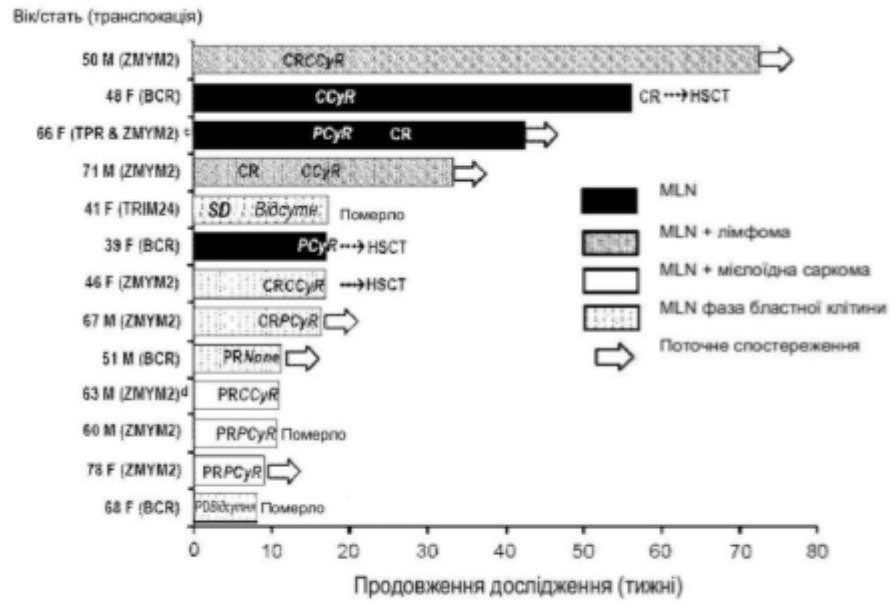


Fig. 82



Fig. 83



Fig. 84