

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291194** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2022.09.07

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.10.20

(54) **ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ (S)-2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОН И ЕГО СОЛИ, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) **62/923,972**

(32) **2019.10.21**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/056403**

(87) **WO 2021/080931 2021.04.29**

(71) Заявитель:

СЕЛДЖЕН КОРПОРАЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Хуан Ляньфэн, Ву Вэньцзюй (US)

(74) Представитель:

**Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Джермакян Р.В., Костюшенкова М.Ю.
(RU)**

(57) В настоящем документе представлены составы, способы, твердые формы и способы применения, относящиеся к солям и твердым формам, содержащим свободное основание или соли (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона.

A1

202291194

202291194

A1

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ (S)-2-(2,6-ДИОКСОПИПЕРИДИН-3-ИЛ)-4-((2-ФТОР-4-((3-МОРФОЛИНОАЗЕТИДИН-1-ИЛ)МЕТИЛ)БЕНЗИЛ)АМИНО)ИЗОИНДОЛИН-1,3-ДИОН И ЕГО СОЛИ, КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ, И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США No. 62/923,972, поданной 21 октября 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

1. ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем документе представлены соли и твердые формы, содержащие свободное основание или соли (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона. Фармацевтические композиции, содержащие такие соли и твердые формы, и способы применения таких солей и твердых форм для лечения, предупреждения и контролирования различных расстройств также представлены в настоящем документе.

2. УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Альтернативные твердые формы фармацевтических соединений появились как возможный подход к модулированию или улучшению физических и химических свойств лекарственных средств. Идентификация и выбор твердой формы фармацевтического соединения сложны, принимая во внимание, что изменение твердой формы может повлиять на различные физические и химические свойства, которые могут обеспечить преимущества или недостатки в обработке, рецептуре, стабильности, биодоступности, хранении, обращении (например, доставке), среди других важных фармацевтических характеристик. Полезные фармацевтические твердые формы включают кристаллические твердые вещества и аморфные твердые вещества в зависимости от вещества и способа его введения. Аморфные твердые вещества характеризуются отсутствием дальнего структурного порядка, тогда как для кристаллических твердых веществ характерна структурная периодичность. Целевой класс твердого фармацевтического вещества зависит от конкретного применения; аморфные твердые вещества иногда выбирают на основе, например, улучшенного профиля растворимости, в то время как кристаллические твердые вещества могут быть желательны благодаря таким свойствам, как, например, физическая или химическая стабильность (см.,

например, S. R. Vippagunta *et al.*, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:3-26; L. Yu, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, (2001) 48:27-42).

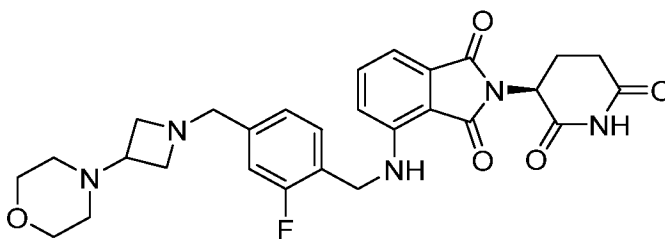
[0004] Примечательно, что невозможно априори предсказать, существуют ли вообще кристаллические формы соединения, не говоря уже о том, как их успешно получить (см., например, Braga and Grepioni, 2005, «Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism», *Chem. Commun.*:3635-3645 (в отношении конструирования кристаллов, если инструкции не очень точны и/или если на процесс влияют другие внешние факторы, результат может быть непредсказуемым); Jones *et al.*, 2006, «Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement», *MRS Bulletin* 31:875-879 (в настоящее время, как правило, невозможно с помощью вычислений предсказать количество наблюдаемых полиморфов даже самых простых молекул); Price, 2004, «The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism», *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:301-319 («Price»); и Bernstein, 2004, «Crystal Structure Prediction and Polymorphism», *ACA Transactions* 39:14-23 (многое еще нужно изучить и сделать, прежде чем можно будет с какой-либо степенью уверенности констатировать способность предсказывать кристаллическую структуру, а тем более полиморфные формы)).

[0005] Тип солевой формы конкретного активного фармацевтического ингредиента может влиять на определенные свойства активного фармацевтического ингредиента. Эти свойства включают растворимость, стабильность и биодоступность.

[0006] Разнообразие возможных твердых форм, включая как формы свободного основания, так и формы соли, создает потенциальное многообразие физических и химических свойств для данного фармацевтического соединения. Исследование и выбор твердых форм имеют большое значение для разработки эффективного, стабильного и востребованного на рынке лекарственного средства.

3. СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем документе представлены твердые формы (например, кристаллические формы, аморфные формы, полиморфы или их смеси), содержащие Соединение 1:



1

имеющее химическое наименование (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион. Также в настоящем документе представлены способы получения, выделения и определения характеристик твердых форм.

[0008] В одном варианте осуществления твердая форма содержит свободное основание Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой Форму А или Форму В свободного основания Соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

[0009] В одном варианте осуществления твердая форма содержит соль Соединения 1.

[0010] В одном варианте осуществления твердая форма содержит хлористоводородную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой Форму А или Форму В хлористоводородной соли Соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

[0011] В одном варианте осуществления твердая форма содержит фумаратную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой Форму А фумаратной соли Соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

[0012] В одном варианте осуществления твердая форма содержит тозилатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой Форму А тозилатной соли Соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

[0013] В одном варианте осуществления твердая форма содержит малеатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой Форму А малеатной соли Соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

[0014] В одном варианте осуществления твердая форма содержит безилатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой Форму А безилатной соли Соединения 1, как предусмотрено в настоящем документе.

[0015] Также в настоящем документе представлены соли Соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой хлористоводородную соль, fumarатную соль, тозилатную соль, малеатную соль или безилатную соль. В одном варианте осуществления соль является кристаллической. В одном варианте осуществления соль является аморфной.

[0016] Твердые формы, представленные в настоящем документе, являются полезными в качестве активных фармацевтических ингредиентов для получения составов для применения у животных или людей. Таким образом, варианты осуществления в данном документе охватывают применение этих твердых форм в качестве конечного лекарственного вещества. В некоторых вариантах осуществления представлены твердые формы, полезные для изготовления конечных лекарственных форм с улучшенными свойствами, например, свойствами текучести порошка, свойствами уплотнения, свойствами таблетирования, свойствами стабильности и свойствами совместимости со вспомогательными веществами, среди прочего, которые необходимы для производства, обработки, составления рецептуры и/или хранения готовых лекарственных форм. В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие однокомпонентную кристаллическую форму, многокомпонентную кристаллическую форму, однокомпонентную аморфную форму и/или многокомпонентную аморфную форму, содержащую Соединение 1 и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

[0017] Также представлены фармацевтические композиции, составленные для введения соответствующим путем и с помощью средств, содержащих эффективные концентрации твердой формы, содержащей Соединение 1, представленное в настоящем документе, и необязательно содержащих, по меньшей мере, один фармацевтический носитель.

[0018] Также в настоящем документе представлены способы применения твердой формы, содержащей Соединение 1, представленное в настоящем документе, для лечения, предупреждения или контролирования гематологического злокачественного новообразования. В одном варианте осуществления способ предназначен для лечения гематологического злокачественного новообразования. В одном варианте осуществления способ предназначен для предупреждения гематологического злокачественного новообразования. В одном варианте осуществления способ предназначен для контролирования гематологического злокачественного новообразования.

[0019] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), Т-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому маргинальной зоны (MZL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

[0020] Также в настоящем документе представлены способы применения твердой формы, содержащей Соединение 1, представленное в настоящем документе, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, для лечения, предупреждения или контролирования неходжкинской лимфомы (NHL). В одном варианте осуществления способ предназначен для лечения NHL. В одном варианте осуществления способ предназначен для предупреждения NHL. В одном варианте осуществления способ предназначен для контролирования NHL.

[0021] В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL) или первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

[0022] В настоящем документе также представлены способы применения твердой формы, содержащей Соединение 1, представленное в настоящем документе, отдельно или в комбинации с обинутузумабом, для лечения, предупреждения или контролирования хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL). В одном варианте осуществления способ предназначен для лечения CLL. В одном варианте осуществления способ предназначен для предупреждения CLL. В одном варианте осуществления способ предназначен для контролирования CLL.

[0023] В настоящем документе также представлены способы применения твердой формы, содержащей Соединение 1, представленное в настоящем документе, отдельно или в комбинации с обинутузумабом, для лечения, предупреждения или контролирования мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL). В одном варианте осуществления способ предназначен для лечения SLL. В одном варианте осуществления способ предназначен для предупреждения SLL. В одном варианте осуществления способ предназначен для контролирования SLL.

[0024] Также в настоящем документе представлена твердая форма или соль Соединения 1 для применения в способе лечения заболевания, представленного в настоящем

документе, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1. Также в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму или соль Соединения 1, для применения в способе лечения заболевания, представленного в настоящем документе.

[0025] Эти и другие аспекты объекта изобретения, описанного в настоящем документе, станут очевидными при обращении к последующему подробному описанию.

4. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0026] На **Фиг. 1** представлена типичная порошковая рентгеновская дифрактограмма (XRPD) Формы А свободного основания Соединения 1.

[0027] На **Фиг. 2** представлены типичные термограммы термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы А свободного основания Соединения 1.

[0028] На **Фиг. 3** представлена типичная XRPD Формы В свободного основания Соединения 1.

[0029] На **Фиг. 4** представлена типичные термограммы TGA и DSC Формы В свободного основания Соединения 1.

[0030] На **Фиг. 5** представлена типичная XRPD Формы А хлористоводородной соли Соединения 1.

[0031] На **Фиг. 6** представлена типичные термограммы TGA и DSC Формы А хлористоводородной соли Соединения 1.

[0032] На **Фиг. 7** представлена типичная изотерма динамической сорбции паров (DVS) Формы А хлористоводородной соли Соединения 1.

[0033] На **Фиг. 8** представлена типичное SEM-изображение Формы А хлористоводородной соли Соединения 1.

[0034] На **Фиг. 9** представлена типичная XRPD Формы В хлористоводородной соли Соединения 1.

[0035] На **Фиг. 10** представлена типичные термограммы TGA и DSC Формы В хлористоводородной соли Соединения 1.

[0036] На **Фиг. 11** представлена типичная XRPD Формы А фумаратной соли Соединения 1.

- [0037] На **Фиг. 12** представлена типичные термограммы TGA и DSC Формы А фумаратной соли Соединения 1.
- [0038] На **Фиг. 13** представлена типичная XRPD Формы А тозилатной соли Соединения 1.
- [0039] На **Фиг. 14** представлена типичные термограммы TGA и DSC Формы А тозилатной соли Соединения 1.
- [0040] На **Фиг. 15** представлена типичная XRPD Формы А малеатной соли Соединения 1.
- [0041] На **Фиг. 16** представлена типичные термограммы TGA и DSC Формы А малеатной соли Соединения 1.
- [0042] На **Фиг. 17** представлена типичная XRPD Формы А безилатной соли Соединения 1.
- [0043] На **Фиг. 18** представлена типичная термограмма TGA Формы А безилатной соли Соединения 1.
- [0044] На **Фиг. 19** представлена типичная термограмма DCS Формы А безилатной соли Соединения 1.
- [0045] На **Фиг. 20** представлена типичная XRPD аморфного исходного материала свободного основания Соединения 1.
- [0046] На **Фиг. 21** представлена типичная XRPD Формы С хлористоводородной соли Соединения 1.
- [0047] На **Фиг. 22** представлено наложение графиков Форм А, В, С и D тозилатной соли Соединения 1.

5. ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

5.1 Определения

[0048] Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации полностью включены посредством ссылки. В случае наличия множества определений термина в настоящем документе, преимущественную силу имеют те из них, которые даны в этом разделе, если не указано иное.

[0049] В контексте данного документа и в описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа и форма множественного числа включают ссылки как на множественные, так и на единичные объекты, если контекст явно не указывает иное.

[0050] В контексте данного документа термины «содержащий» и «включающий» могут применяться взаимозаменяемо. Термины «содержащий» и «включающий» следует интерпретировать как определяющие наличие указанных отличительных признаков или компонентов в отношении изложенного, но не исключающие наличия или добавления одного или более признаков, или компонентов, или их групп. Кроме того, термины «содержащий» и «включающий» предназначены для включения примеров, охватываемых термином «состоящий из». Следовательно, термин «состоящий из» может применяться вместо терминов «содержащий» и «включающий» для предоставления более конкретных вариантов осуществления изобретения.

[0051] Термин «состоящий из» означает, что предмет имеет, по меньшей мере, 90%, 95%, 97%, 98% или 99% заявленных признаков или компонентов, из которых он состоит. В другом варианте осуществления термин «состоящий из» исключает из объема любого последующего перечисления любые другие признаки или компоненты, за исключением тех, которые не являются существенными для достижения технического эффекта.

[0052] В контексте данного документа термин «или» следует интерпретировать как включающий «или», означающий любое одно или любую комбинацию. Следовательно, «А, В или С» означает любое из следующего: «А; В; С; А и В; А и С; В и С; А, В и С». Исключение из этого определения будет иметь место только тогда, когда комбинация элементов, функций, стадий или действий каким-либо образом по умолчанию является взаимоисключающей.

[0053] В контексте данного документа и если не указано иное, термины «около» и «приблизительно», когда они применяются по отношению к дозам, количествам или массовым процентам ингредиентов композиции или лекарственной формы, означают дозу, количество или массовый процент, который признается специалистом в данной области для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного получаемому от указанной дозы, количества или массового процента. В некоторых вариантах осуществления термины «около» и «приблизительно», когда они применяются в этом контексте, предполагают дозу, количество или массовый процент в пределах 30%, в пределах 20%, в пределах 15%, в пределах 10% или в пределах 5% указанной дозы, количества или массового процента.

[0054] В контексте данного документа и если не указано иное, термины «около» и «приблизительно», когда они применяются по отношению к числовым значениям или диапазонам значений, которые предоставлены для характеристики конкретной твердой формы, например, конкретной температуры или температурного диапазона, например, описывающего температуру плавления, дегидратации, десольватации или стеклования; изменения массы, такого как, например, изменение массы в зависимости от температуры или влажности; содержания растворителя или воды, выраженного, например, в массе или в процентах; или положения пика, такого как, например, в анализе с помощью ИК-спектроскопии или рамановской спектроскопии или XRPD, указывают на то, что значение или диапазон значений могут отклоняться в пределах, которые считаются разумными для специалиста в данной области, при этом описывая конкретную твердую форму. Например, в конкретных вариантах осуществления термины «около» и «приблизительно» при применении в этом контексте указывают, что числовое значение или диапазон значений может варьироваться в пределах 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5% или 0,25% от указанного значения или диапазона значений. Например, в некоторых вариантах осуществления значение положения пика XRPD может варьироваться в пределах до $\pm 0,2$ градуса 2θ , при этом описывая конкретный пик XRPD. В контексте данного документа тильда (то есть, «~»), предшествующая числовому значению или диапазону значений, означает «около» или «приблизительно».

[0055] Если не указано иное, термины «рентгеновская порошковая дифрактометрия», «порошковая рентгеновская дифрактометрия», «PXRD» и «XRPD» применяются взаимозаменяемо в этой заявке.

[0056] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «твердая форма» и родственные термины относятся к физической форме, которая не находится преимущественно в жидком или газообразном состоянии. В контексте данного документа термины «твердая форма» и «твердые формы» охватывают полутвердые вещества. Твердые формы могут быть кристаллическими, аморфными, частично кристаллическими, частично аморфными или смесями форм.

[0057] Представленные здесь твердые формы могут иметь различные степени кристалличности или упорядоченности решетки. Представленные здесь твердые формы не ограничиваются какой-либо конкретной степенью кристалличности или упорядоченности решетки и могут быть 0-100% кристаллическими. Способы определения степени

кристалличности известны специалистам в данной области, такие как описанные в Suryanarayanan, R., *X-Ray Power Diffractometry*, Physical Characterization of Pharmaceutical Salts, H.G. Brittain, Editor, Mercel Dekkter, Murray Hill, N.J., 1995, pp. 187 – 199, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки. В некоторых вариантах осуществления твердые формы, представленные в настоящем документе, являются около 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100% кристаллическими.

[0058] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «кристаллический» и родственные термины, применяемые в настоящем документе, когда они применяются для описания вещества, компонента, продукта или формы, означают, что вещество, компонент, продукт или форма являются по существу кристаллическими, например, как определено с помощью рентгеновской дифракции. См., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); *The United States Pharmacopeia*, 23rd edition, 1843-1844 (1995).

[0059] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «кристаллическая форма», «кристаллические формы» и родственные термины в данном документе относятся к твердым формам, которые являются кристаллическими. Кристаллические формы включают однокомпонентные кристаллические формы и многокомпонентные кристаллические формы и включают, но не ограничиваются ими, полиморфы, сольваты, гидраты и другие молекулярные комплексы, а также соли, сольваты солей, гидраты солей, сокристаллы солей, другие молекулярные комплексы солей и их полиморфы. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма вещества может практически не содержать аморфных форм и/или других кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма вещества может содержать менее, чем около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% одной или более аморфной формы (форм) и/или другой кристаллической формы (форм) по массе. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма вещества может быть физически и/или химически чистой на около 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90%.

[0060] «Однокомпонентная» твердая форма, содержащая соединение, по существу состоит из соединения. «Многокомпонентная» твердая форма, содержащая соединение, содержит значительное количество одного или более дополнительных частиц, таких как ионы

и/или молекулы, в структуре твердой формы. Например, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая многокомпонентная твердая форма, содержащая соединение, дополнительно содержит одну или более частиц, нековалентно связанных в регулярных положениях в кристаллической решетке. В качестве другого примера, в некоторых вариантах осуществления аморфная многокомпонентная твердая форма, содержащая соединение, дополнительно содержит один или более полимер (полимеров), и соединение диспергировано в твердой матрице, содержащей полимер (полимеры).

[0061] Кристаллические формы вещества могут быть получены рядом способов. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, перекристаллизацию из расплава, охлаждение расплава, перекристаллизацию из растворителя, перекристаллизацию в замкнутых объемах, как, например, в нанопорах или капиллярах, перекристаллизацию на поверхностях или темплатах, как, например, на полимерах, перекристаллизацию в присутствии добавок, таких как, например, противоположные по свойствам молекулы сокристаллов, десольватацию, дегидратацию, быстрое испарение, быстрое охлаждение, медленное охлаждение, диффузию из паровой фазы, сублимирование, измельчение и измельчение капель растворителя.

[0062] Если не указано иное, термины «полиморф», «полиморфная форма», «полиморфы», «полиморфные формы» и родственные термины в данном документе относятся к двум или более кристаллическим формам, которые состоят по существу из одной и той же молекулы, молекул или ионов. Подобно различным кристаллическим формам, различные полиморфы могут обладать различными физическими свойствами, такими как, например, температуры плавления, теплоты плавления, растворимости, скорости растворения и/или колебательные спектры в результате различного расположения или конформации молекул или ионов в кристаллической решетке. Различия в физических свойствах, проявляемые полиморфами, могут влиять на фармацевтические параметры, такие как стабильность при хранении, прессуемость и плотность (важно для рецептуры состава и производства продукта) и скорость растворения (важный фактор биодоступности). Различия в стабильности могут быть результатом изменений в химической реакционной способности (например, дифференциального окисления, когда лекарственная форма обесцвечивается быстрее, когда она состоит из одного полиморфа, чем когда она состоит из другого полиморфа) или механических изменений (например, таблетки крошатся при хранении, поскольку кинетически предпочтительный полиморф превращается в термодинамически более стабильный полиморф) или и то, и другое (например, таблетки одного полиморфа более

подвержены разрушению при высокой влажности). В результате различий в растворимости/растворении, в крайнем случае, некоторые полиморфные переходы могут привести к отсутствию активности или, в другом крайнем случае, к токсичности. Кроме того, физические свойства кристалла могут иметь важное значение при обработке (например, один полиморф может с большей вероятностью образовывать сольваты или его может быть трудно фильтровать и отмывать от примесей, и форма частиц и распределение по размеру могут различаться между полиморфами).

[0063] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «аморфный», «аморфная форма» и родственные термины, применяемые в настоящем документе, означают, что рассматриваемое вещество, компонент или продукт не является по существу кристаллическим, как определено с помощью рентгеновской дифракции. В частности, термин «аморфная форма» описывает неупорядоченную твердую форму, то есть, твердую форму, в которой отсутствует дальний порядок кристаллической структуры. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма вещества может по существу не содержать других аморфных форм и/или кристаллических форм. В других вариантах осуществления аморфная форма вещества может содержать менее, чем около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% по массе одной или более других аморфных форм и/или кристаллических форм. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма вещества может быть физически и/или химически чистой на около 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 94%, 93%, 92%, 91% или 90%. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма вещества может содержать дополнительные компоненты или ингредиенты (например, добавку, полимер или вспомогательное вещество, которые могут обеспечивать дополнительную устойчивость аморфной формы). В некоторых вариантах осуществления аморфная форма может представлять собой твердый раствор.

[0064] Аморфные формы вещества могут быть получены рядом способов. Такие способы включают, но не ограничиваются ими, нагревание, охлаждение расплава, быстрое охлаждение расплава, выпаривание растворителя, быстрое выпаривание растворителя, десольватацию, сублимирование, измельчение, помол в шаровой мельнице, низкотемпературное измельчение, сушку распылением и сушку вымораживанием.

[0065] Если не указано иное, термины «сольват» и «сольватированный» в контексте данного документа относятся к твердой форме вещества, которое содержит растворитель.

Термины «гидрат» и «гидратированный» относятся к сольвату, в котором растворитель содержит воду. «Полиморфы сольватов» относятся к наличию более чем одной твердой формы для конкретной сольватной композиции. Подобным образом, «полиморфы гидратов» относятся к наличию более чем одной твердой формы для конкретной гидратной композиции. Термин «десольватированный сольват» в контексте данного документа относится к твердой форме вещества, которое может быть получено путем удаления растворителя из сольвата. В контексте данного документа термины «сольват» и «сольватированный» могут также относиться к сольвату соли, сокристалла или молекулярного комплекса. Термины «гидрат» и «гидратированный» в контексте данного документа могут также относиться к гидрату соли, сокристалла или молекулярного комплекса.

[0066] Способы получения характеристик кристаллических форм и аморфных форм включают, но не ограничиваются ими, термогравиметрический анализ (TGA), дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), рентгеновскую порошковую дифрактометрию (XRPD), рентгеновскую дифрактометрию монокристаллов, колебательную спектроскопию, например, инфракрасную (IR) и рамановскую спектроскопию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР) образцов в твердом состоянии и растворе, оптическую микроскопию, высокотемпературную оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (SEM), электронную кристаллографию и количественный анализ, определение распределения частиц по размеру (PSA), анализ площади поверхности, измерения растворимости, измерения растворения, элементный анализ и анализ Карла Фишера. Характеристические параметры элементарной ячейки могут быть определены с применением одного или более способов, таких как, но не ограничиваясь ими, рентгеновская дифракция и нейтронная дифракция, включая дифракцию монокристаллов и порошковую дифракцию. Способы, полезные для анализа данных порошковой дифракции, включают уточнение профиля, такое как уточнение методом Ритвельда, которое может применяться, например, для анализа дифракционных пиков, связанных с одной фазой в образце, содержащем более чем одну твердую фазу. Другие способы, полезные для анализа данных порошковой дифракции, включают индексацию элементарной ячейки, которая позволяет специалисту в данной области техники определять параметры элементарной ячейки из образца, содержащего кристаллический порошок. В одном варианте осуществления дифрактограмму XRPD получают с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения. В одном варианте осуществления скорость линейного изменения (скорость нагрева) для DSC составляет около

10°C в минуту. В одном варианте осуществления для более точного тестирования DSC может применяться медленная скорость нагревания, такая как 0,5–2,0°C в минуту. Кюветы для образцов, применяемые при тестировании DSC, включают, например, кюветы из алюминия, платины и нержавеющей стали. Кюветы могут иметь различную конфигурацию, например, открытые, с точечными отверстиями или герметичные кюветы. В одном варианте осуществления скорость изменения температуры для TGA составляет около 10°C в минуту.

[0067] В некоторых вариантах осуществления твердые формы, например, кристаллические или аморфные формы, предусмотренные в настоящем документе, являются по существу чистыми, то есть, по существу не содержат других твердых форм и/или других химических соединений, при этом содержат менее, чем около 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% или 0,1% по массе одного или более других твердых форм и/или других химических соединений.

[0068] В контексте данного документа и если не указано иное, химическое соединение, твердая форма или композиция, которое «по существу не содержит» другое химическое соединение, твердую форму или композицию, означает, что соединение, твердая форма или композиция содержит в некоторых вариантах осуществления менее, чем около 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% или 0,01% по массе другого соединения, твердой формы или композиции.

[0069] В контексте данного документа и если не указано иное, твердая форма, которая является «по существу физически чистой», по существу не содержит других твердых форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма, которая является по существу физически чистой, содержит менее, чем около 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% или 0,01% по массе одной или более других твердых форм. Обнаружение других твердых форм может быть выполнено любым способом, очевидным для специалиста в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, дифракционный анализ, термический анализ, элементный анализ на основе сжигания и/или спектральный анализ.

[0070] В контексте данного документа и если не указано иное, твердая форма, которая является «по существу химически чистой», по существу не содержит других химических соединений (то есть, химических примесей). В некоторых вариантах осуществления твердая форма, которая является по существу химически чистой, содержит менее, чем около 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, 0,4%,

0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,05% или 0,01% по массе одного или более других химических соединений. Обнаружение других химических соединений может быть выполнено любым способом, очевидным для специалиста в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, способы химического анализа, такие как, например, масс-спектрометрический анализ, спектральный анализ, термический анализ, элементный анализ на основе сжигания и/или хроматографический анализ.

[0071] Твердые формы могут демонстрировать различные данные физических характеристик, которые являются уникальными для конкретной твердой формы, такой как кристаллические формы, предусмотренные в настоящем документе. Эти характеристические данные могут быть получены различными способами, известными специалистам в данной области, включая, например, порошковую рентгеновскую дифракцию, дифференциальную сканирующую калориметрию, термогравиметрический анализ и спектроскопию ядерного магнитного резонанса. Данные, полученные с помощью этих способов, могут применяться для идентификации конкретной твердой формы. Специалист в данной области может определить, является ли твердая форма одной из представленных здесь форм, выполнив один из этих способов определения характеристик и определив, «соответствуют» ли полученные данные приведенным здесь справочным данным, которые идентифицированы как характерные для конкретной твердой формы. Специалисты в данной области понимают, что данные характеристики, которые «соответствуют» характеристикам эталонной твердой формы, соответствуют той же самой твердой форме, что и эталонная твердая форма. При анализе того, «соответствуют» ли данные, специалист в данной области техники понимает, что конкретные точки данных характеристики могут варьироваться в разумных пределах, описывая при этом данную твердую форму, например, из-за экспериментальной ошибки и рутинного изменения анализа от образца к образцу.

[0072] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых, относительно нетоксичных кислот, включая неорганические кислоты и органические кислоты. В некоторых вариантах осуществления подходящие кислоты включают, но не ограничиваются ими, уксусную, адипиновую, 4-аминосалициловую, аскорбиновую, аспарагиновую, бензолсульфоновую, бензойную, камфорную, камфорсульфоновую, каприновую, капроновую, каприловую, коричную, угольную, лимонную, цикламовую, дигидрофосфорную, 2,5-дигидроксибензойную (гентизиновую), 1,2-

этандисульфоновую, этансульфоновую, фумаровую, галактуроновую, глюконовую, глюкуроновую, глутаминовую, глутаровую, гликолевую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, иодистоводородную, изомаляную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, малоновую, миндальную, метансульфоновую, моногидроугольную, моногидрофосфорную, моногидросерную, муциновую, 1,5-нафталиндисульфоновую, никотиновую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, фталевую, пропионовую, пироглутаминовую, салициловую, субериновую, янтарную, серную, винную, толуолсульфоновую кислоту и тому подобное (см., например, S. M. Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977); и *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, Eds., (2002), Wiley, Weinheim). В некоторых вариантах осуществления подходящие кислоты представляют собой сильные кислоты (например, с рКа менее, чем около 1), включая, но не ограничиваясь ими, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, толуолсульфоновую, нафталинсульфоновую, нафталиндисульфоновую, пиридинсульфоновую или другие замещенные сульфоновые кислоты. Также включены соли других относительно нетоксичных соединений, обладающих кислотными свойствами, включая аминокислоты, такие как аспарагиновая кислота и тому подобное, и другие соединения, такие как аспирин, ибупрофен, сахарин и тому подобное. Соли присоединения кислоты могут быть получены путем взаимодействия нейтральной формы соединения с достаточным количеством желаемой кислоты либо в чистом виде, либо в подходящем растворителе. В виде твердых веществ соли могут существовать в кристаллических или аморфных формах или в их смесях. Соли также могут существовать в полиморфных формах.

[0073] Следует отметить, что если имеется несоответствие между изображенной структурой и наименованием этой структуры, изображенная структура имеет преимущество.

[0074] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «лечение» означает облегчение, полное или частичное, расстройства, заболевания или состояния, или одного или более симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием, или замедление или прекращение дальнейшего прогрессирования или ухудшения этих симптомов, или облегчение или устранение причины (причин) самого расстройства, заболевания или состояния.

[0075] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «предотвращение» означает способ задержки и/или предотвращения возникновения,

рецидива или распространения, полностью или частично, расстройства, заболевания или состояния; предотвращение возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния; или снижение риска возникновения у субъекта расстройства, заболевания или состояния.

[0076] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «регулирование» включает предотвращение повторного проявления конкретного заболевания или нарушения у пациента, страдающего от него, увеличение времени, в течение которого пациент, страдавший от заболевания или нарушения, остается в состоянии ремиссии, снижение показателей смертности пациентов и/или поддержание снижения тяжести или избегания симптома, связанного с заболеванием или состоянием, подлежащим лечению.

[0077] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «эффективное количество» в отношении соединения означает количество, способное лечить, предотвращать или регулировать расстройство, заболевание или состояние или их симптомы.

[0078] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «субъект» или «пациент» включает животное, включая, но не ограничиваясь им, животное, такое как корова, обезьяна, лошадь, овца, свинья, курица, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка, в одном варианте осуществления млекопитающее, в другом варианте осуществления человек.

[0079] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «рецидивирующее» относится к расстройству, заболеванию или состоянию, которое поддается лечению (например, достигло полного ответа), а затем прогрессировало. Лечение может включать одну или более линий терапии. В одном варианте осуществления расстройство, заболевание или состояние ранее лечили путем одной или более линий терапии. В другом варианте осуществления расстройство, заболевание или состояние ранее лечили путем одной, двух, трех или четырех линий терапии. В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

[0080] В одном варианте осуществления «рецидивирующая» DLBCL может относиться к DLBCL, которую ранее лечили путем одной или более линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая DLBCL представляет собой DLBCL, которую ранее лечили путем одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте

осуществления рецидивирующая DLBCL представляет собой DLBCL, которую ранее лечили путем двух или более линий терапии.

[0081] В одном варианте осуществления «рецидивирующая» FL может относиться к FL, которую ранее лечили путем одной или более линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая FL представляет собой FL, которую ранее лечили путем одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте осуществления рецидив FL представляет собой FL, которую ранее лечили путем двух или более линий терапии.

[0082] В контексте данного документа и если не указано иное, термин «рефрактерный» относится к расстройству, заболеванию или состоянию, которое не ответило на предшествующее лечение, которое может включать одну или более линий терапии. В одном варианте осуществления расстройство, заболевание или состояние ранее лечили путем одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте осуществления расстройство, заболевание или состояние ранее лечили путем двух или более линий терапии и имеют менее чем полный ответ (CR) на новейшую системную терапию, содержащую схему лечения. В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

[0083] В одном варианте осуществления термин «рецидивирующая или рефрактерная» CLL/SLL может относиться к CLL/SLL, которую ранее лечили путем одной или более линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая или рефрактерная CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, которую ранее лечили путем одной, двух, трех или четырех линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая или рефрактерная CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, которую ранее лечили путем двух или более линий терапии. В одном варианте осуществления рецидивирующая или рефрактерная CLL/SLL представляет собой CLL/SLL, которую ранее лечили с помощью ингибитора тирозинкиназы Брутона (ВТК). В одном варианте осуществления рецидивирующая или рефрактерная CLL/SLL является рецидивирующей или рефрактерной к терапии ингибитором ВТК. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой тирабрутиниб.

[0084] В аспекте рака, например, гематологического злокачественного новообразования, ингибирование может быть оценено по ингибированию прогрессирования

заболевания, ингибированию роста опухоли, уменьшению первичной опухоли, облегчению связанных с опухолью симптомов, ингибированию факторов, секретируемых опухолью, задержке появления первичных или вторичных опухолей, замедлению развития первичных или вторичных опухолей, снижению частоты возникновения первичных или вторичных опухолей, замедлению или снижению тяжести вторичных эффектов заболевания, остановке роста опухоли и регрессии опухолей, увеличению времени до прогрессирования опухоли (TTP), увеличению выживаемости без признаков прогрессирования (PFS), увеличению общей выживаемости (OS), среди прочего. OS в контексте данного документа означает время от начала лечения до смерти от любой причины. В контексте данного документа TTP означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли; TTP не включает смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от начала лечения до прогрессирования опухоли или смерти. В одном варианте осуществления PFS означает время от первой дозы соединения до первого случая прогрессирования заболевания или смерти от любой причины. В одном варианте осуществления показатели PFS рассчитываются с применением оценок Каплана-Майера. Бессобытийная выживаемость (EFS) означает время от начала лечения до времени констатации отсутствия эффекта терапии, включая прогрессирование заболевания, прекращение лечения по любой причине или смерть. В одном варианте осуществления частота общего ответа (ORR) означает процент пациентов, у которых достигается ответ. В одном варианте осуществления ORR означает сумму процента пациентов, достигших полного и частичного ответа. В одном варианте ORR означает процент пациентов, у которых лучший ответ \geq частичного ответа (PR). В одном варианте осуществления продолжительность ответа (DoR) представляет собой время от достижения ответа до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от достижения ответа \geq частичного ответа (PR) до рецидива или прогрессирования заболевания. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого лабораторно-инструментального подтверждения ответа до первого лабораторно-инструментального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте осуществления DoR представляет собой время от первого лабораторно-инструментального подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR) до первого лабораторно-инструментального подтверждения прогрессирующего заболевания или смерти. В одном варианте осуществления время до ответа (TTR) означает время от первой дозы соединения до первого лабораторно-инструментального подтверждения ответа. В одном варианте осуществления TTR означает время от первой дозы

соединения до первого лабораторно-инструментального подтверждения ответа \geq частичного ответа (PR). В исключительном случае полное ингибирование упоминается здесь как профилактика или химиопрофилактика. В этом контексте термин «профилактика» включает либо предотвращение возникновения клинически выраженного рака в целом, либо предотвращение возникновения доклинически выраженной стадии рака. Также подразумевается, что это определение охватывает предотвращение трансформации в злокачественные клетки или остановку или реверсирование прогрессирования предраковых клеток в злокачественные. Это включает профилактическое лечение субъектов, подверженных риску развития рака.

[0085] В некоторых вариантах осуществления лечение NHL может оцениваться по Международным экспертным критериям по злокачественной лимфоме (International Workshop Criteria for Malignant Lymphoma) (см. Cheson *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2014, 32(27):3059-3068) и критериям Deauville для интерпретации позитронно-эмиссионной томографии с применением фтордезоксиглюкозы (FDG-PET) (Itti *et al.*, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 2013, 40(9):1312-20; Meignan *et al.*, *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(1):31-37) («Lugano criteria»), применяя определение ответа и конечной точки, показанное в Таблицах 1-3.

Таблица 1. Критерий вовлеченности

Локализация	Клинические признаки вовлечения	FDG avidность		Исследование	Положительный результат
Лимфатические узлы	Пальпируемые	FDG-авидные гистологии		PET/CT	Увеличение поглощения FDG
		Неавидное заболевание		CT	Увеличение лимфатических узлов неустановленной этиологии
Селезенка	Пальпируемая	FDG-авидные гистологии		PET/CT	Диффузное накопление, солитарное опухолевое образование, милиарные очаги, узелки
		Неавидное заболевание		CT	Длинник > 13 см, образования, узелки

Локализация	Клинические признаки вовлечения	FDG avidность		Исследование	Положительный результат
Печень	Пальпируемая	FDG-avidные гистологии		PET/CT	Диффузное накопление, образования
		Неavidное заболевание		CT	Узелки
CNS	Признаки, симптомы	N/A		CT	Новообразование (новообразования)
				MRI	Инфильтрация мозговых оболочек, новообразования
				Исследование CSF	Цитоз по данным цитологического исследования, проточной цитометрии
Прочее (например, кожа, легкие, желудочно-кишечный тракт, кости, костный мозг)	В зависимости от локализации	N/A		PET/CT ^a , биопсия	Вовлечение лимфомы

CNS = центральная нервная система; CSF = спинномозговая жидкость; CT = компьютерная томография; FDG = фтордезоксиглюкоза; GI = желудочно-кишечный тракт; MRI = магнитно-резонансная томография; PET = позитронно-эмиссионная томография; N/A = данные отсутствуют.

^a PET/CT корректна для определения вовлечения костного мозга и может рассматриваться как в высокой степени предполагающая вовлечение других экстралимфатических областей. При необходимости может рассматриваться подтверждение этих областей с помощью биопсии.

Таблица 2. Классификация Лугано: критерии оценки для неходжкинской лимфомы

Ответ	Локализация	PET/CT (метаболический ответ)	CT (рентгенологический ответ)
Полный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	1, 2, 3 балла с или без остаточной массой по 5-PS (Таблица 3)	Все критерии из перечисленных: Целевые узлы/нодальные массы должны регрессировать к $\leq 1,5$ см в LDi Без экстралимфатического поражения
	Неизмеряемый очаг	N/A	Отсутствуют

Ответ	Локализация	PET/CT (метаболический ответ)	СТ (рентгенологический ответ)
	Гипертрофия органа	N/A	Уменьшение до нормальных размеров
	Новые очаги поражения	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Нет данных о FDG-avidном заболевании в мозге	Нормальная по морфологии; при сомнительном результате, негативная ИНС ^a
Частичный ответ	Лимфатические узлы и экстралимфатические поражения	4 или 5 баллов по 5-PS с меньшим накоплением по сравнению с исходным уровнем и остаточной массой(ами) любого размера В промежуточном рестадировании эти данные свидетельствуют об ответе заболевания на лечение В конце лечения эти результаты могут свидетельствовать об остаточной болезни	Все критерии из перечисленных: Уменьшение на $\geq 50\%$ SPD до 6 целевых измеримых узлов и экстралимфатических поражений Когда степень поражения невозможно оценить на КТ из-за малых размеров (ориентировочный размер 5x5 мм) Полное отсутствие поражения, 0 мм x 0 мм; Для узлов > 5 мм x 5 мм, но меньше, чем в норме, рекомендовано использование фактического измерения для расчета
	Неизмеряемый очаг	N/A	Отсутствуют / нормальные, регрессированные, но нет увеличения
	Увеличение в размерах внутреннего органа	N/A	Уменьшение размеров селезенки на 50% в длину, но не достигших размеров нормы
	Новые очаги поражения	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Остаточное поглощение выше, чем поглощение в нормальном костном мозге, но снижено по сравнению с исходным уровнем. Если имеются стойкие очаговые изменения в костном мозге на фоне ответа, рассмотреть дальнейшую оценку ответа с биопсией или интервал сканирования.	N/A

Ответ	Локализация	PET/CT (метаболический ответ)	СТ (рентгенологический ответ)
Стабильное заболевание	Целевые узлы/узловые образования, экстранодальные очаги	4 или 5 баллов по 5-PS без каких-либо существенных изменений в поглощении FDG от исходного уровня	<50% снижение по сравнению с исходным уровнем до 6 доминирующих, измеримых лимфоузлов и экстранодальных лимфоузлов Нет критериев соответствующих прогрессии заболевания
	Неизмеряемый очаг	N/A	Нет никакого увеличения
	Гипертрофия органа	N/A	Нет никакого увеличения
	Новые очаги поражения	Не обнаружены	Не обнаружены
	Костный мозг	Нет изменений по сравнению со значениями в дебюте	N/A
Прогрессирование заболевания	Лимфатические узлы и экстралимфатические локализации	4 или 5 баллов по 5-PS с увеличением интенсивности поглощения от исходного уровня и/или новые FDG-накапливаемые фокусы в промежуточном исследовании или в конце лечения	По меньшей мере, одно из перечисленных: PPD прогрессия: Отдельный узел / поражения должно быть абнормальным с: LDi > 1,5 см и Увеличение на > 50% по сравнению с PPD минимального и Увеличение LDi или SDi от минимального 0,5 см для поражений ≤ 2 см 1,0 см для поражений > 2 см Спленомегалия: длина селезенки должна увеличиться на > 50% от первоначальных значений (например, селезенка 15 см должна увеличиться до > 16 см). Если это не первичная спленомегалия, то длина должна увеличиться, по меньшей мере, на 2 см от первоначальных значений. Новая или рецидивирующая спленомегалия
	Неизмеряемый очаг	Не обнаружены	Новые очаги или явное прогрессирование первично существующих неизмеряемых очагов

Ответ	Локализация	ПЕТ/СТ (метаболический ответ)	СТ (рентгенологический ответ)
	Новые очаги поражения	Новые FDG - накапливаемые фокусы в соответствии с лимфомой, а не другой этиологии (например, инфекция, воспаление). Если есть неопределенность в отношении этиологии новых очагов, то необходима биопсия или пересмотреть интервал сканирования	Дальнейший рост первичных очагов Новый узел > 1,5 см в любой оси Новое экстранодальное поражение размером > 1,0 см в любой оси; если < 1,0 см в любой оси, то его этиология должна быть однозначной и должна быть отнесена к лимфоме. Оцениваемое заболевание любого размера, однозначно относящееся к лимфоме.
	Костный мозг	Новые или рецидивирующие FDG - накапливаемые фокусы	Новые или рецидивирующие очаги

CMR = полный метаболический ответ; LD_i = наибольший поперечный диаметр поражения; PPD = произведение LD_i и перпендикулярного диаметра; SD_i = самый короткий продольный размер, перпендикулярный LD_i; SPD = сумма произведений перпендикулярных размеров множественных изменений; N/A = данные отсутствуют.

^a Требуется для CR, если поражение костного мозга на исходном уровне.

^b В кольце Вальдейера или экстранодальных участках с высоким физиологическим накоплением или с активацией в селезенке или костном мозге (например, при химиотерапии или миелоидных колониестимулирующих факторах) накопление может быть выше, чем в норме средостением и/или печени. В данном случае можно предположить CMR, если накопление в очагах начального поражения не больше, чем в окружающих нормальных тканях.

^c FDG-avidные лимфомы должны иметь ответ, оцениваемый с помощью ПЕТ-СТ. Некоторые заболевания обычно можно отслеживать с помощью только СТ (например, лимфому маргинальной зоны).

^d ПЕТ следует проводить вместе с диагностической СТ с контрастированием и можно проводить одновременно или в рамках отдельных процедур.

Таблица 3. ПЕТ пятибалльная шкала (5-PS).

1	Нет поглощения выше фона
2	Поглощение в исходном месте, которое меньше или равно средостению
3	Поглощение в начальном месте, которое больше средостения, но меньше или равно печени
4	Поглощение в исходном месте, которое умеренно увеличено по сравнению с печенью в любом месте
5	Поглощение заметно выше, чем в печени и/или новых поражениях
X	Новые области поглощения вряд ли связаны с лимфомой

^aПятибалльная шкала Deauville (5PS) - рекомендуемая в международной практике шкала для клинической рутинной и клинических исследований с применением FDG-PET/CT при начальном

стадировании и оценке ответа на лечение при лимфоме Ходжкина (HL) и некоторых типах неходжкинских лимфом (NHL).

[0086] В одном варианте осуществления ответ на лечение CLL/SLL может быть оценен по критериям Международного семинара по хроническому лимфоцитарному лейкозу (International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia criteria) (см. Hallek, M, *et al.* iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood*, 131(25), 2745-2760 (2018)) (Таблица 4).

Таблица 4. Определение ответа после лечения пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Группа	Параметр	CR	PR	PD	SD
А	Лимфатические узлы	Не обнаружены > 1,5 см	Снижение $\geq 50\%$ (от исходного уровня) ^a	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного уровня или от ответа	Изменение от -49% до +49%
	Размер печени и/или селезенки ^b	Размер селезенки 13 см; размер печени нормальный	Снижение $\geq 50\%$ (от исходного уровня)	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного уровня или от ответа	Изменение от -49% до +49%
	Конституциональные симптомы	Не обнаружены	Любые	Любые	Любые
	Количество циркулирующих лимфоцитов	Нормальное	Снижение $\geq 50\%$ (от исходного уровня)	Увеличение $\geq 50\%$ от исходного уровня	Изменение от -49% до +49%

Группа	Параметр	CR	PR	PD	SD
B	Количество тромбоцитов	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$	$\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ увеличение $\geq 50\%$ от исходного уровня	Снижение $\geq 50\%$ от исходного уровня вследствие CLL	Изменение от - 49% до +49%
	Гемоглобин	$\geq 11,0$ г/дл (не транс- фузионный и без эритропоэтина)	$\geq 11,0$ г/дл или увеличение $\geq 50\%$ от исходного уровня	Снижение > 2 г/дл от исходного уровня вследствие CLL	Увеличение 11,0 г/дл или $<$ 50% от исходного уровня или снижение < 2 г/дл
	Костный мозг	Нормо- целлюлярный, без клеток CLL, без В- лимфоидных узелков	Наличие клеток CLL или В- лимфоидных узелков или нет	Увеличение клеток CLL $\geq 50\%$ при последова- тельных биопсиях	Без изменений в инфильтрате костного мозга

CR = полная ремиссия (должны быть соблюдены все критерии); PD = прогрессирующее заболевание (должен быть выявлен по меньшей мере 1 из критериев группы А или группы В); PR = частичная ремиссия (для PR необходимо улучшить по меньшей мере 2 параметра группы А и 1 параметр группы В, если ранее были отклонения от нормы; если только 1 параметр обеих групп А и В не соответствует норме до терапии, необходимо улучшить только 1); SD = стабилизация заболевания (должны быть соблюдены все критерии; сами по себе конституциональные симптомы не определяют PD).

^a Сумма произведений диаметров 6 или менее лимфатических узлов (по данным СТ и физикального обследования в клинических исследованиях или физикального обследования в общей практике).

^b Размер селезенки считается нормальным, если < 13 см. Не существует твердо установленного международного консенсуса в отношении размера нормальной печени; следовательно, размер печени следует оценивать с помощью визуализации и ручной пальпации в клинических испытаниях и регистрировать в соответствии с определением, используемым в протоколе исследования.

[0087] В одном варианте осуществления ответ на лечение CLL/SLL может быть оценен по статусу эффективности шкалы Восточной объединенной онкологической группы (ECOG).

Таблица 5. Показатель общего состояния по шкале ECOG

Баллы	ECOG
0	Полностью активен, способен выполнять все функции, предшествующие заболеванию, без ограничений.
1	Ограничен в физической нагрузке, но лечится амбулаторно и способен выполнять легкую или сидячую работу, например, легкую работу по дому, работу в офисе.

Баллы	ECOG
2	Лечится амбулаторно и способен к самообслуживанию, но не способен выполнять какую-либо работу. До и более 50% времени бодрствования проводит активно в вертикальном положении.
3	Способен лишь к ограниченному самообслуживанию, проводит в постели или кресле более 50% времени бодрствования.
4	Полностью инвалидизирован. Совершенно не способен к самообслуживанию. Полностью прикован к постели или креслу.
5	Смерть.

ECOG = Восточная объединенная онкологическая группа, Robert Comis, MD, Group Chair.

Источник: Oken M, *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5(6):649-655 (1982).

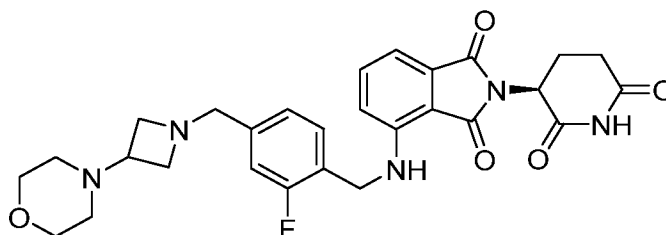
[0088] В некоторых вариантах осуществления стабильное заболевание или его отсутствие может быть определено способами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, физикальное обследование, визуализация опухоли, которая была визуализирована, например, с помощью FDG-PET (позитронно-эмиссионной томографии с введением фтордезоксиглюкозы), исследования PET/CT (позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии), MRI (магнитно-резонансной томографии) головного мозга и позвоночника, CSF (спинномозговой жидкости), офтальмологические обследования, забор витреальной жидкости, фотография сетчатки, оценка костного мозга и другие общепринятые способы оценки.

[0089] В контексте данного документа и если не указано иное, термины «совместное введение» и «в сочетании с» включают введение одного или более терапевтических агентов (например, соединения, представленного в настоящем документе, и другого противоракового агента или агента симптоматической терапии) либо одновременно, при комбинировании, либо последовательно без каких-либо конкретных ограничений по времени. В одном варианте осуществления агенты присутствуют в клетке или в организме пациента одновременно или оказывают свое биологическое или терапевтическое действие в одно и то же время. В одном варианте осуществления терапевтические агенты находятся в одной и той же композиции или единичной дозированной форме. В другом варианте осуществления терапевтические агенты находятся в отдельных композициях или единичных дозированных формах.

[0090] Термин «агент симптоматической терапии» относится к любому веществу, которое лечит, предупреждает и контролирует неблагоприятный эффект от лечения другим терапевтическим агентом.

5.2 Соли и твердые формы, содержащие Соединение 1.

[0091] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Соединение 1:



1

[0092] Соединение 1 имеет химическое наименование (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион.

Способы получения Соединения 1 описаны в заявке США № 16/390815, которая полностью включена в настоящее описание посредством ссылки.

[0093] В одном варианте осуществления твердая форма содержит свободное основание Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма содержит соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма содержит хлористоводородную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма содержит фумаратную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма содержит тозилатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма содержит малеатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма содержит безилатную соль Соединения 1.

[0094] В одном варианте осуществления твердая форма является кристаллической. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой ангидрид. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват. В одном варианте осуществления твердая форма является несольватированной. В одном варианте осуществления твердая форма является аморфной.

[0095] Представленные твердые формы могут быть охарактеризованы с применением ряда способов, известных специалисту в данной области, включая, но не ограничиваясь ими, рентгеновскую дифракцию монокристаллов, порошковую рентгеновскую дифракцию

(PXRD), микроскопию (например, оптическую микроскопию, сканирующую электронную микроскопию (SEM)), термический анализ (например, дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC), термогравиметрический анализ (TGA) и высокотемпературную микроскопию), динамическую сорбцию паров (DVS), спектроскопию (например, инфракрасную, рамановскую и ядерно-магнитный резонанс), высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC). Размер частиц и распределение по размерам твердой формы, предложенной в настоящем документе, можно определить общепринятыми способами, такими как методика рассеяния лазерного излучения.

[0096] В настоящем документе также представлены соли Соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой хлористоводородную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой фумаратную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой тозилатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой малеатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления соль представляет собой безилатную соль Соединения 1.

[0097] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, кислоты связаны с одним или более азотом основания Соединения 1. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, рКа азота азетидина Соединения 1 оценивается как около 7,7, и рКа азота морфолина Соединения 1 оценивается как около 2,12.

[0098] Чистота твердых форм и солей, представленных в настоящем документе, может быть определена путем стандартных аналитических методик, таких как тонкослойная хроматография (TLC), гель-электрофорез, газовая хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (HPLC) и масс-спектрометрия.

[0099] Без ограничения какой-либо конкретной теорией, некоторые твердые формы и соли характеризуются физическими свойствами, например, стабильностью, растворимостью и скоростью растворения, подходящими для фармацевтических и терапевтических дозированных форм. Более того, без ограничения какой-либо конкретной теорией, некоторые твердые формы и соли характеризуются физическими свойствами (например, плотностью, прессуемостью, твердостью, структурой, расщеплением, клейкостью, растворимостью, водопоглощением, электрическими свойствами, поведением при термическом воздействии, реакционной способностью твердой фазы, физической стабильностью и химической стабильностью), влияющими на конкретные процессы (например, выход, фильтрацию, промывку, сушку, измельчение, смешивание, таблетирование, сыпучесть, растворение,

рецептуру и лиофилизацию), которые делают определенные твердые формы и соли пригодными для изготовления твердой лекарственной формы. Такие свойства могут быть определены с помощью конкретных аналитических химических способов, включая аналитические способы для твердого состояния (например, рентгеновскую дифракцию, микроскопию, спектроскопию и термический анализ), как описано в настоящем документе и известно в данной области техники. Без ограничения какой-либо конкретной теорией, некоторые твердые формы и соли, представленные в настоящем документе, проявляют подходящие фармацевтические свойства, например, фармацевтическую кинетику, фармацевтическую динамику, период полувыведения, C_{max} и биодоступность. Такие свойства могут быть определены с помощью анализов, известных специалистам в данной области.

(a) Свободное основание Соединения 1

[00100] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлено свободное основание Соединения 1. Предполагается, что свободное основание Соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллического свободного основания Соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

[00101] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват свободного основания Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат свободного основания Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму свободного основания Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму свободного основания Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) свободного основания Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму свободного основания Соединения 1.

(i) Форма А свободного основания Соединения 1

[00102] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма А свободного основания Соединения 1.

[00103] В одном варианте осуществления Форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является среднекристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является частично кристаллической.

[00104] Типичная дифрактограмма XRPD Формы А представлена на **Фиг. 1**.

[00105] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 4,5, 11,4, 12,6, 13,3, 15,3, 15,9, 18,1, 19,1, 20,1, 20,9, 21,6, 22,6, 23,9, 25,4, 26,3, 28,1 и $29,0^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00106] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 4,5, 15,3 и $18,1^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 13,3 и $15,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,1 и $20,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,5, 13,3, 15,3, 15,9, 18,1, 19,1, 20,1, 20,9, 21,6 и $26,3^\circ 2\theta$.

[00107] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около $4,5^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,5, 11,4 и $12,6^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,5, 11,4, 12,6, 13,3 и $15,3^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,5, 11,4, 12,6, 13,3, 15,3, 15,9 и $18,1^\circ 2\theta$.

[00108] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся

дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 1**.

[00109] В одном варианте осуществления дифрактограммы XRPD получают с применением $\text{Cu K}\alpha$ -излучения.

[00110] Типичные термограммы термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) **Формы А** представлены на **Фиг. 2**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 1,3% при нагревании от около 25°C до около 50°C и потерю массы около 1,4% при нагревании от около 50°C до около 200°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на **Фиг. 2**.

[00111] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, которая демонстрирует, согласно данным DSC, первый термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 68°C и второй термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 112°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на **Фиг. 2**.

[00112] В одном варианте осуществления **Форму А** свободного основания Соединения 1 получают путем суспендирования свободного основания Соединения 1 в воде (например, около 40°C, около 6 дней).

[00113] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая **Форму А** свободного основания Соединения 1 и аморфное свободное основание Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая **Форму А** свободного основания Соединения 1 и одну или более других кристаллических форм свободного основания Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая **Форму А** свободного основания Соединения 1 и одну или более форм (например, аморфных или кристаллических) соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

(ii) Форма В свободного основания Соединения 1.

[00114] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма В свободного основания Соединения 1.

[00115] В одном варианте осуществления Форма В является кристаллической. В одном варианте осуществления Форма В является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления Форма В является среднекристаллической. В одном варианте осуществления Форма В является частично кристаллической.

[00116] Типичная дифрактограмма XRPD Формы В представлена на **Фиг. 3**.

[00117] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 4,5, 4,8, 9,6, 10,7, 11,4, 12,0, 13,3, 13,7, 14,9, 15,7, 17,3, 18,7, 19,0, 20,2, 20,7, 21,3, 21,4, 22,1, 22,9, 23,8, 24,5, 25,4, 26,2, 26,9 и $28,2^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00118] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 4,8, 9,6, и $14,9^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 18,7 и $22,1^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,7 и $21,4^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,5, 4,8, 9,6, 14,9, 15,7, 17,3, 18,7, 19,0, 20,7, 21,3, 21,4, 22,1, 22,9, и $28,2^\circ 2\theta$.

[00119] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 4,5, 4,8, и $9,6^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,5, 4,8, 9,6, 10,7, и $11,4^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,5, 4,8, 9,6, 10,7, 11,4, 13,3 и $13,7^\circ 2\theta$. В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,5, 4,8, 9,6, 10,7, 11,4, 13,3, 13,7, 14,9, и $15,7^\circ 2\theta$.

[00120] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 3**.

[00121] В одном варианте осуществления дифрактограммы XRPD получают с применением Cu K α -излучения.

[00122] Типичные термограммы термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы В представлены на **Фиг. 4**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 0,9% при нагревании от около 25°C до около 225°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на **Фиг. 4**.

[00123] В одном варианте осуществления представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, которая демонстрирует, согласно данным DSC, первый термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 82°C, второй термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 107°C и третий термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 138°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая свободное основание Соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на **Фиг. 4**.

[00124] В одном варианте осуществления Форму В свободного основания Соединения 1 получают путем кристаллизации свободного основания Соединения 1 из системы растворитель/антирастворитель (например, при комнатной температуре), где растворитель представляет собой ацетон, и антирастворитель представляет собой воду.

[00125] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму В свободного основания Соединения 1 и аморфное свободное основание Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму В свободного основания Соединения 1 и одну или более других кристаллических форм свободного основания Соединения 1, представленного здесь. В одном варианте осуществления в настоящем документе

представлена твердая форма, содержащая Форму В свободного основания Соединения 1 и одну или более форм (например, аморфную или кристаллическую) соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

(b) Хлористоводородная соль Соединения 1.

[00126] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена хлористоводородная соль Соединения 1. Предполагается, что хлористоводородная соль Соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической хлористоводородной соли Соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

[00127] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват хлористоводородной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат хлористоводородной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму хлористоводородной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму хлористоводородной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) хлористоводородной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму хлористоводородной соли Соединения 1.

[00128] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения 1 к хлористоводородной кислоте в твердой форме варьируется в пределах от около 1:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:2 (то есть, бис-хлористоводородная соль). В другом варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:1 (то есть, монохлористоводородная соль).

(i) Форма А хлористоводородной соли Соединения 1

[00129] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00130] В одном варианте осуществления Форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является по существу кристаллической. В одном варианте

осуществления Форма А является среднекристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является частично кристаллической.

[00131] В одном варианте осуществления молярное отношение Соединения 1 к хлористоводородной кислоте в Форме А составляет около 1:1. В одном варианте осуществления Форма А представляет собой моноклористоводородную соль Соединения 1.

[00132] В одном варианте осуществления Форма А представляет собой гидрат хлористоводородной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления Форма А представляет собой канальный гидрат хлористоводородной соли Соединения 1.

[00133] Типичная дифрактограмма XRPD Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 5**.

[00134] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующуюся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 4,2, 7,8, 11,1, 12,4, 15,1, 15,5, 16,3, 17,1, 17,3, 17,9, 18,2, 18,9, 19,2, 20,1, 20,4, 20,7, 21,7, 22,4, 23,0, 24,4, 24,8, 25,7, 27,5, 28,1, 29,1, 29,8, 30,2 и 30,8° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00135] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 15,1, 16,3 и 20,7° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 7,8 и 22,4° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 18,2, 18,9 и 24,8° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 7,8, 15,1, 16,3, 17,9, 18,2, 18,9, 19,2, 20,4, 20,7, 21,7, 22,4 и 24,8° 2 θ .

[00136] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 4,2, 7,8 и 11,1° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,2, 7,8, 11,1, 12,4 и 15,1° 2 θ .

В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,2, 7,8, 11,1, 12,4, 15,1, 15,5 и 16,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 4,2, 7,8, 11,1, 12,4, 15,1, 15,5, 16,3, 17,1 и 17,3° 2 θ .

[00137] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 5**.

[00138] В одном варианте осуществления дифрактограммы XRPD получают с применением Cu K α -излучения.

[00139] Типичные термограммы термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 представлены на **Фиг. 6**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 1,5% при нагревании от около 25°C до около 200°C, и потерю массы около 2,7% при нагревании от около 200°C до около 230°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на **Фиг. 6**.

[00140] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, которая демонстрирует, согласно данным DSC, первый термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 218°C, и второй термический эффект (экзо) с пиковой температурой около 227°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на **Фиг. 6**. Температура плавления Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 может варьироваться в зависимости от кристалличности и дефектов кристаллической структуры.

[00141] Типичный график изотермы динамической сорбции паров (DVS) Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 представлен на **Фиг. 7**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, которая демонстрирует увеличение массы на около 3,0% при увеличении относительной влажности (RH) от около 0% до около 95%. В одном

варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся графиком изотермы DVS, который соответствует графику изотермы DVS, представленному на **Фиг. 7**.

[00142] В одном варианте осуществления Форма А хлористоводородной соли Соединения 1 имеет кристаллический габитус мелких стержневых первичных частиц. Типичное SEM-изображение Формы А хлористоводородной соли соединения 1 представлено на **Фиг. 8**.

[00143] В одном варианте осуществления Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 получают путем суспендирования хлористоводородной соли Соединения 1 в растворителе. В одном варианте осуществления Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 получают путем суспендирования свободного основания Соединения 1 и хлористоводородной кислоты в растворителе. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетон, ацетонитрил, анизол, DCM, DMAc, EtOH, EtOAc, этилформиат, изопропилацетат, MeOH, MEK, MTBE, 2-MeTHF, нитрометан, NMP, 2-пропанол, тетрагидрофуран, толуол, воду, смесь ацетона и воды (например, 95/5 об./об.), смесь ацетонитрила и воды (например, 95/5 об./об.), смесь 2-PrOH и воды (например, 95/5 об./об.) или смесь THF и воды (например, 95/5 об./об.). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления суспендирование проводят при комнатной температуре. В одном варианте осуществления суспендирование проводят при около 50°C. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение периода времени от около 1 дня до около 7 дней. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение около 2 дней. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение около 7 дней.

[00144] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 и одну или более форм свободного основания Соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 и аморфную хлористоводородную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 и одну или более других кристаллических форм хлористоводородной соли Соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в

настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 и одну или более форм (например, аморфную или кристаллическую) соли Соединения 1, представленных в настоящем документе.

(ii) Форма В хлористоводородной соли Соединения 1.

[00145] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма В хлористоводородной соли Соединения 1.

[00146] В одном варианте осуществления Форма В является кристаллической. В одном варианте осуществления Форма В является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления Форма В является среднекристаллической. В одном варианте осуществления Форма В является частично кристаллической.

[00147] Типичная дифрактограмма XRPD Формы В хлористоводородной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 9**.

[00148] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 6,7, 11,6, 13,5, 14,2, 14,6, 16,5, 17,2, 17,5, 18,1, 18,5, 19,6, 20,3, 21,1, 21,6, 21,9, 22,4, 23,2, 23,7, 24,2, 24,8, 26,1, 26,7, 27,0, 27,7, 28,2, 29,5 и 30,2° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00149] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 17,5, 21,6 и 24,8° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 21,1 и 27,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 14,6, 17,2 и 20,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,7, 14,6, 17,2, 17,5, 19,6, 20,3, 21,1, 21,6, 21,9, 22,4, 24,8, 26,7, 27,0, 27,7 и 29,5° 2 θ .

[00150] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 6,7, 11,6 и 13,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,7, 11,6, 13,5, 14,2 и 14,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,7, 11,6, 13,5, 14,2, 14,6, 16,5 и 17,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,7, 11,6, 13,5, 14,2, 14,6, 16,5, 17,2, 17,5 и 18,1° 2 θ .

[00151] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 9**.

[00152] В одном варианте осуществления дифрактограммы XRPD получают с применением Cu K α -излучения.

[00153] Типичные термограммы термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы В хлористоводородной соли Соединения 1 представлены на **Фиг. 10**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 1,6% при нагревании от около 25°C до около 175°C, и потерю массы около 5,3% при нагревании от около 175°C до около 230°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на **Фиг. 10**.

[00154] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, которая демонстрирует, согласно данным DSC, термический эффект (экзо) с пиковой температурой около 230°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на **Фиг. 10**.

[00155] В одном варианте осуществления Форму В хлористоводородной соли Соединения 1 получают путем суспендирования свободного основания Соединения 1 и около 2 эквивалентов HCl в ацетонитриле (например, при комнатной температуре в течение около 5 дней).

[00156] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму В хлористоводородной соли Соединения 1 и одну или более форм свободного основания Соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму В хлористоводородной соли Соединения 1 и аморфную хлористоводородную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму В хлористоводородной соли Соединения 1 и одну или более других кристаллических форм хлористоводородной соли Соединения 1, представленных в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму В хлористоводородной соли Соединения 1 и одну или более форм (например, аморфную или кристаллическую) соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

(iii) Форма С хлористоводородной соли Соединения 1.

[00157] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма С хлористоводородной соли Соединения 1. Типичная дифрактограмма XRPD Формы С хлористоводородной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 21**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 21**.

(c) Фумаратная соль Соединения 1.

[00158] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена фумаратная соль Соединения 1. Предполагается, что фумаратная соль Соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической фумаратной соли Соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

[00159] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват фумаратной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат фумаратной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму фумаратной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма

представляет собой десольватированную форму фумаратной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) фумаратной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму фумаратной соли Соединения 1.

[00160] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения 1 к фумаровой кислоте в твердой форме варьируется в пределах от около 1:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:2 (то есть, бис-фумаратная соль). В другом варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:1 (то есть, монофумаратная соль).

(i) Форма А фумаратной соли Соединения 1.

[00161] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма А фумаратной соли Соединения 1.

[00162] В одном варианте осуществления Форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является среднекристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является частично кристаллической.

[00163] В одном варианте осуществления молярное отношение Соединения 1 к фумаровой кислоте в Форме А составляет около 1:2. В одном варианте осуществления Форма А представляет собой бис-фумаратную соль Соединения 1.

[00164] В одном варианте осуществления Форма А представляет собой несольватированную форму фумаратной соли Соединения 1.

[00165] Типичная дифрактограмма XRPD Формы А фумаратной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 11**.

[00166] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 11,7, 12,2, 12,8, 13,8, 14,5, 14,7, 15,0, 15,2, 16,6, 17,1, 17,3, 17,7, 17,9, 18,3, 19,0, 19,4, 20,1, 20,5, 20,7, 21,4, 22,3, 22,9, 23,2, 23,4, 23,7, 24,3, 24,7, 24,9, 25,8, 26,6 и 27,1° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте

осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00167] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 22,3, 23,2 и 23,4° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 17,9 и 25,8° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 11,7 и 18,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 11,7, 15,0, 17,9, 18,3, 19,4, 20,1, 22,3, 22,9, 23,2, 23,4 и 25,8° 2 θ .

[00168] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 11,7, 12,2 и 12,8° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 11,7, 12,2, 12,8, 13,8 и 14,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 11,7, 12,2, 12,8, 13,8, 14,5, 14,7 и 15,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 11,7, 12,2, 12,8, 13,8, 14,5, 14,7, 15,0, 15,2 и 16,6° 2 θ .

[00169] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 11**.

[00170] В одном варианте осуществления дифрактограммы XRPD получают с применением Cu K α -излучения.

[00171] Типичные термограммы термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы А фумаратной соли Соединения 1 представлены на **Фиг. 12**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 0,5% при нагревании от около 25°C до около 150°C, и потерю массы около 7,9% при нагревании от около 150°C до около 205°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на **Фиг. 12**.

[00172] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1, которая демонстрирует, согласно

данным DSC, термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 198°C. В одном варианте осуществления, без ограничения какой-либо конкретной теорией, термический эффект соответствует плавлению. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая фумаратную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на **Фиг. 12**.

[00173] В одном варианте осуществления Форму А фумаратной соли Соединения 1 получают путем суспендирования фумаратной соли Соединения 1 в растворителе. В одном варианте осуществления Форму А фумаратной соли Соединения 1 получают путем суспендирования свободного основания Соединения 1 и фумаровой кислоты в растворителе. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетон, ацетонитрил, анизол, DCM, EtOH, EtOAc, этилформиат, изопропилацетат, MeOH, MEK, MTBE, 2-MeTHF, нитрометан, 2-пропанол, тетрагидрофуран, толуол, воду, смесь ацетона и воды (например, 95/5 об./об.), смесь ацетонитрила и воды (например, 95/5 об./об.), смесь 2-PrOH и воды (например, 95/5 об./об.) или смесь THF и воды (например, 95/5 об./об.). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления суспендирование проводят при комнатной температуре. В одном варианте осуществления суспендирование проводят при около 50°C. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение периода времени от около 1 дня до около 7 дней. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение около 2 дней. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение около 7 дней.

[00174] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А фумаратной соли Соединения 1 и одну или более форм свободного основания Соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А фумаратной соли Соединения 1 и аморфную фумаратную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А фумаратной соли Соединения 1 и одну или более других кристаллических форм фумаратной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А фумаратной соли Соединения 1 и одну или более форм (например, аморфную или кристаллическую) соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

(d) Тозилатная соль Соединения 1.

[00175] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена тозилатная соль Соединения 1. Предполагается, что тозилатная соль Соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической тозилатной соли Соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

[00176] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват тозилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат тозилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму тозилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму тозилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) тозилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму тозилатной соли Соединения 1.

[00177] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения 1 к п-толуолсульфоновой кислоте в твердой форме варьируется в пределах от около 1:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:2 (то есть, бис-тозилатная соль). В другом варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:1 (то есть, монотозилатная соль).

(i) Форма А тозилатной соли Соединения 1.

[00178] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма А тозилатной соли Соединения 1.

[00179] В одном варианте осуществления Форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является среднекристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является частично кристаллической.

[00180] В одном варианте осуществления молярное отношение Соединения 1 к п-толуолсульфоновой кислоте в Форме А составляет около 1:1. В одном варианте осуществления Форма А представляет собой монотозилатную соль Соединения 1.

[00181] В одном варианте осуществления Форма А представляет собой несольватированную форму тозилатной соли Соединения 1.

[00182] Типичная дифрактограмма XRPD Формы А тозилатной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 13**.

[00183] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 3,9, 6,8, 7,3, 7,8, 8,6, 10,9, 11,4, 12,1, 14,5, 15,4, 15,5, 15,7, 15,9, 16,4, 17,0, 17,6, 18,0, 18,6, 19,3, 19,7, 20,6, 21,2, 22,6, 23,0, 23,4, 23,8, 24,7 и 25,0° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00184] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 17,6, 18,0 и 23,8° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 15,7 и 20,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 24,7 и 25,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 15,7, 16,4, 17,6, 18,0, 18,6, 20,6, 21,2, 23,4, 23,8, 24,7 и 25,0° 2 θ .

[00185] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 3,9, 6,8 и 7,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 3,9, 6,8, 7,3, 7,8 и 8,6° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 3,9, 6,8, 7,3, 7,8, 8,6, 10,9 и 11,4° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 3,9, 6,8, 7,3, 7,8, 8,6, 10,9, 11,4, 12,1 и 14,5° 2 θ .

[00186] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 13**.

[00187] В одном варианте осуществления дифрактограммы XRPD получают с применением Cu K α -излучения.

[00188] Типичные термограммы термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы А тозилатной соли Соединения 1 представлены на **Фиг. 14**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 1,0% при нагревании от около 25°C до около 200°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на **Фиг. 14**.

[00189] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, которая демонстрирует, согласно данным DSC, термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 189°C. В одном варианте осуществления, без ограничения какой-либо конкретной теорией, термический эффект соответствует плавлению. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на **Фиг. 14**.

[00190] В одном варианте осуществления Форму А тозилатной соли Соединения 1 получают путем суспендирования тозилатной соли Соединения 1 в растворителе. В одном варианте осуществления Форму А тозилатной соли Соединения 1 получают путем суспендирования свободного основания Соединения 1 и п-толуолсульфоновой кислоты в растворителе. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетон, ацетонитрил, анизол, DCM, EtOH, EtOAc, этилформиат, изопропилацетат, MeOH, MEK, MTBE, 2-MeTHF, нитрометан, 2-пропанол, тетрагидрофуран, толуол, воду, смесь ацетона и воды (например, 95/5 об./об.) или смесь 2-PrOH и воды (например, 95/5 об./об.). В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетонитрил. В одном варианте осуществления суспендирование проводят при комнатной температуре. В одном варианте осуществления суспендирование проводят при около 50°C. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение периода времени от около 1 дня до около 7 дней. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение около 2 дней. В одном варианте осуществления суспендирование проводят в течение около 7 дней.

[00191] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А тозилатной соли Соединения 1 и одну или более форм свободного основания Соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А тозилатной соли Соединения 1 и аморфную тозилатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А тозилатной соли Соединения 1 и одну или более других кристаллических форм тозилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А тозилатной соли Соединения 1 и одну или более форм (например, аморфную или кристаллическую) соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

(ii) Дополнительные формы тозилатной соли Соединения 1.

[00192] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма В тозилатной соли Соединения 1. Типичная дифрактограмма XRPD Формы В тозилатной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 22** (как часть наложения графиков). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD для Формы В, представленной на **Фиг. 22**.

[00193] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма С тозилатной соли Соединения 1. Типичная дифрактограмма XRPD Формы С тозилатной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 22** (как часть наложения графиков). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD для Формы С, представленной на **Фиг. 22**.

[00194] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма D тозилатной соли Соединения 1. Типичная дифрактограмма XRPD Формы D тозилатной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 22** (как часть наложения графиков). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая тозилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD для Формы D, представленной на **Фиг. 22**.

(e) Малеатная соль Соединения 1.

[00195] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена малеатная соль Соединения 1. Предполагается, что малеатная соль Соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической малеатной соли Соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

[00196] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват малеатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат малеатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму малеатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму малеатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) малеатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму малеатной соли Соединения 1.

[00197] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения 1 к малеиновой кислоте в твердой форме варьируется в пределах от около 1:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:2 (то есть, бис-малеатная соль). В другом варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:1 (то есть, мономалеатная соль).

(i) Форма А малеатной соли Соединения 1.

[00198] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма А малеатной соли Соединения 1.

[00199] В одном варианте осуществления Форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является по существу кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является среднекристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является частично кристаллической.

[00200] В одном варианте осуществления молярное отношение Соединения 1 к малеиновой кислоте в Форме А составляет около 1:1. В одном варианте осуществления Форма А представляет собой мономалеатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления

молярное отношение Соединения 1 к малеиновой кислоте в Форме А составляет около 1:2. В одном варианте осуществления Форма А представляет собой бис-малеатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления Форма А представляет собой смесь мономалеатной соли и бис-малеатной соли Соединения 1.

[00201] В одном варианте осуществления Форма А представляет собой несольватированную форму малеатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления Форма А представляет собой сольват малеатной соли Соединения 1.

[00202] Типичная дифрактограмма XRPD Формы А малеатной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 15**.

[00203] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 6,0, 11,6, 11,9, 12,5, 13,3, 13,9, 15,2, 16,2, 17,0, 17,6, 17,7, 18,0, 18,4, 18,9, 19,3, 19,8, 20,0, 22,2, 22,4, 22,7, 23,1, 23,3, 23,6, 24,0, 24,4, 25,1, 25,6, 26,0 и 26,9° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00204] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 17,6, 24,4 и 26,9° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 18,0, 18,4 и 19,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 19,8 и 24,0° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 11,9, 17,6, 18,0, 18,4, 19,3, 19,8, 24,0, 24,4, 25,1, 26,0 и 26,9° 2 θ .

[00205] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 6,0, 11,6 и 11,9° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,0, 11,6, 11,9, 12,5 и 13,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,0, 11,6, 11,9, 12,5,

13,3, 13,9 и 15,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,0, 11,6, 11,9, 12,5, 13,3, 13,9, 15,2, 16,2 и 17,0° 2 θ .

[00206] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 15**.

[00207] В одном варианте осуществления дифрактограммы XRPD получают с применением Cu K α -излучения.

[00208] Типичные термограммы термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы А малеатной соли Соединения 1 представлены на **Фиг. 16**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 0,2% при нагревании от около 25°C до около 150°C, и потерю массы около 8,8% при нагревании от около 150°C до около 185°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на **Фиг. 16**.

[00209] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1, которая демонстрирует, согласно данным DSC, термический эффект (эндо) с пиковой температурой около 174°C. В одном варианте осуществления, без ограничения какой-либо конкретной теорией, термический эффект соответствует плавлению. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая малеатную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на **Фиг. 16**.

[00210] В одном варианте осуществления Форму А малеатной соли Соединения 1 получают путем суспендирования свободного основания Соединения 1 и малеиновой кислоты в ацетонитриле (например, при комнатной температуре в течение около 5 дней).

[00211] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А малеатной соли Соединения 1 и одну или более форм свободного основания Соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А малеатной соли Соединения 1 и аморфную малеатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма,

содержащая Форму А малеатной соли Соединения 1 и одну или более других кристаллических форм малеатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А малеатной соли Соединения 1 и одну или более форм (например, аморфную или кристаллическую) соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

(f) Безилатная соль Соединения 1.

[00212] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена безилатная соль Соединения 1. Предполагается, что безилатная соль Соединения 1 может существовать в различных твердых формах. Такие твердые формы включают кристаллические твердые вещества, такие как полиморфы, сольваты и гидраты кристаллической безилатной соли Соединения 1, а также аморфные твердые вещества или их смеси.

[00213] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой сольват безилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой гидрат безилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой несольватированную форму безилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой десольватированную форму безилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой безводную форму (ангидрат) безилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления твердая форма представляет собой дегидратированную форму безилатной соли Соединения 1.

[00214] В некоторых вариантах осуществления молярное отношение Соединения 1 к бензолсульфоновой кислоте в твердой форме варьируется в пределах от около 1:1 до около 1:2. В одном варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:2 (то есть, бис-безилатная соль). В другом варианте осуществления молярное соотношение составляет около 1:1 (то есть, монобезилатная соль).

(i) Форма А безилатной соли Соединения 1.

[00215] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе представлена Форма А безилатной соли Соединения 1.

[00216] В одном варианте осуществления Форма А является кристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является по существу кристаллической. В одном варианте

осуществления Форма А является среднекристаллической. В одном варианте осуществления Форма А является частично кристаллической.

[00217] Типичная дифрактограмма XRPD Формы А безилатной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 17**.

[00218] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1, характеризующаяся 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27 или всеми пиками, расположенными приблизительно в следующих положениях: 6,9, 7,8, 8,5, 10,9, 11,3, 12,1, 13,2, 14,6, 15,1, 15,7, 16,2, 16,5, 16,9, 17,4, 17,9, 18,3, 19,3, 19,8, 20,5, 21,1, 21,9, 22,7, 23,8, 24,9, 25,1, 25,9, 26,7 и 27,4° 2 θ . В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 3 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 5 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 7 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 9 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется 11 пиками. В одном варианте осуществления твердая форма характеризуется всеми пиками.

[00219] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 17,9, 18,3 и 23,8° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 15,7 и 16,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 8,5 и 16,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,9, 8,5, 15,7, 16,2, 16,5, 16,9, 17,9, 18,3, 20,5, 21,1, 23,8 и 25,1° 2 θ .

[00220] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 6,9, 7,8 и 8,5° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,9, 7,8, 8,5, 10,9 и 11,3° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 6,9, 7,8, 8,5, 10,9, 11,3, 12,1 и 13,2° 2 θ . В одном варианте осуществления дифрактограмма XRPD содержит пики при около 6,9, 7,8, 8,5, 10,9, 11,3, 12,1, 13,2, 14,6 и 15,1° 2 θ .

[00221] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, которая соответствует дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 17**.

[00222] В одном варианте осуществления дифрактограммы XRPD получают с применением $\text{Cu K}\alpha$ -излучения.

[00223] Типичная термограмма термогравиметрического анализа (TGA) Формы А безилатной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 18**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1, которая демонстрирует потерю массы около 0,25% при нагревании от около 25°C до около 150°C. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой TGA, которая соответствует термограмме TGA, представленной на **Фиг. 18**.

[00224] Типичная термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) Формы А безилатной соли Соединения 1 представлена на **Фиг. 19**. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1, которая демонстрирует, согласно данным DSC, термический эффект (эндо) с начальной температурой около 164°C. В одном варианте осуществления термический эффект также имеет пиковую температуру около 175°C. В одном варианте осуществления, без ограничения какой-либо конкретной теорией, термический эффект соответствует плавлению. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая безилатную соль Соединения 1, характеризующаяся термограммой DSC, которая соответствует термограмме DSC, представленной на **Фиг. 19**.

[00225] В одном варианте осуществления Форму А безилатной соли Соединения 1 получают путем добавления бензолсульфоновой кислоты к раствору свободного основания Соединения 1 в растворителе, что приводит к осаждению Формы А безилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой ацетон. В одном варианте осуществления растворитель представляет собой MEK. В одном варианте осуществления бензолсульфоновую кислоту добавляют в виде раствора MEK.

[00226] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А безилатной соли Соединения 1 и одну или более форм свободного основания Соединения 1 (например, аморфную форму и кристаллические формы). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А безилатной соли Соединения 1 и аморфную безилатную соль Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А безилатной соли Соединения 1 и одну или более других

кристаллических форм безилатной соли Соединения 1. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлена твердая форма, содержащая Форму А безилатной соли Соединения 1 и одну или более форм (например, аморфную или кристаллическую) соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

5.3 Способы применения

[00227] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения гематологического злокачественного новообразования, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00228] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения гематологического злокачественного новообразования, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00229] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования гематологического злокачественного новообразования, который включает введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00230] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз.

[00231] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз. В одном варианте осуществления острый миелоидный лейкоз представляет собой В-клеточный острый миелоидный лейкоз.

[00232] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый лимфобластный лейкоз.

[00233] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому.

[00234] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелому.

[00235] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой множественную миелому. В одном варианте осуществления множественная миелома представляет собой плазматочный лейкоз (PCL).

[00236] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому.

[00237] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой неходжкинскую лимфому.

[00238] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

[00239] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой Т-клеточную лимфому. В одном варианте осуществления Т-клеточная лимфома представляет собой анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL). В одном варианте осуществления Т-клеточная лимфома представляет собой синдром Сезари.

[00240] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Беркитта.

[00241] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому маргинальной зоны. В одном варианте осуществления лимфома маргинальной зоны представляет собой лимфому маргинальной зоны селезенки (SMZL).

[00242] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Ходжкина.

[00243] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой миелодиспластические синдромы.

[00244] В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование является впервые диагностированным. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование является рецидивирующим или рефрактерным.

[00245] В одном варианте осуществления AML представляет собой впервые диагностированный AML. В одном варианте осуществления AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный AML. В одном варианте осуществления AML представляет собой впервые диагностированный В-клеточный AML. В одном варианте

осуществления В-клеточный AML представляет собой рецидивирующий или рефрактерный В-клеточный AML.

[00246] В одном варианте осуществления ALL представляет собой впервые диагностированный ALL. В одном варианте осуществления ALL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный ALL.

[00247] В одном варианте осуществления MM представляет собой впервые диагностированную MM. В одном варианте осуществления MM представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MM. В одном варианте осуществления PCL представляет собой впервые диагностированный PCL. В одном варианте осуществления PCL представляет собой рецидивирующий или рефрактерный PCL.

[00248] В одном варианте осуществления HL представляет собой впервые диагностированную HL. В одном варианте осуществления HL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную HL.

[00249] В одном варианте осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную NHL. В одном варианте осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL.

[00250] В одном варианте осуществления TCL представляет собой впервые диагностированную TCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную TCL. В одном варианте осуществления ALCL представляет собой впервые диагностированную ALCL. В одном варианте осуществления ALCL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную ALCL. В одном варианте осуществления синдром Сезари представляет собой впервые диагностированный синдром Сезари. В одном варианте осуществления синдром Сезари представляет собой рецидивирующий или рефрактерный синдром Сезари.

[00251] В одном варианте осуществления BL представляет собой впервые диагностированную BL. В одном варианте осуществления BL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную BL.

[00252] В одном варианте осуществления MZL представляет собой впервые диагностированную MZL. В одном варианте осуществления MZL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MZL. В одном варианте осуществления SMZL представляет собой впервые диагностированную SMZL. В одном варианте осуществления SMZL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную SMZL.

[00253] В одном варианте осуществления MDS представляет собой впервые диагностированный MDS. В другом варианте осуществления MDS представляет собой рецидивирующий или рефрактерный MDS.

[00254] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения полного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическое злокачественное новообразование, представленное в настоящем документе, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования заболевания или выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическое злокачественное новообразование, представленное в настоящем документе, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическое злокачественное новообразование, представленное в настоящем документе, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическое злокачественное новообразование, представленное в настоящем документе, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическое злокачественное новообразование, представленное в настоящем документе, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения времени до прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическое злокачественное новообразование, представленное в настоящем документе, терапевтически

эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение пациенту, имеющему гематологическое злокачественное новообразование, представленное в настоящем документе, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой AML (например, В-клеточный AML). В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой ALL. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой CLL/SLL. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MM. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой PCL. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой NHL. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой TCL (например, ALCL или синдром Сезари). В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лимфому Беркитта. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой HL. В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MZL (например, SMZL). В одном варианте осуществления гематологическое злокачественное новообразование представляет собой MDS.

[00255] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения AML, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления AML представляет собой В-клеточный AML.

[00256] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения AML, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1,

представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления АМL представляет собой В-клеточный АМL.

[00257] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования АМL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления АМL представляет собой В-клеточный АМL.

[00258] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения ALL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00259] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения ALL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00260] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования ALL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00261] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения MM, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00262] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения MM, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00263] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования MM, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00264] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения PCL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00265] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения PCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00266] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования PCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00267] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения TCL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

[00268] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения TCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

[00269] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования TCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления TCL представляет собой ALCL. В одном варианте осуществления TCL представляет собой синдром Сезари.

[00270] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения VL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00271] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения BL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00272] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования BL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00273] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения HL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00274] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения HL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00275] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования HL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00276] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения MZL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

[00277] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения MZL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

[00278] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования MZL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1,

представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления MZL представляет собой SMZL.

[00279] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения MDS, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00280] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения MDS, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00281] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования MDS, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00282] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлены способы применения твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, отдельно или в комбинации с ритуксимабом, для лечения, предотвращения или регулирования неходжкинской лимфомы (NHL).

[00283] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения NHL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00284] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения NHL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00285] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования NHL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00286] В одном варианте осуществления NHL представляет собой DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой первичную DLBCL. В одном варианте

осуществления DLBCL представляет собой DLBCL с фенотипом активированных В-клеток (ABC-DLBCL). В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из В-клеток герминативного центра (GCB-DLBCL). В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой DLBCL неуточненной локализации. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой первичную медиастинальную DLBCL В-клеточного типа (PMBL DLBCL). В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой «double-hit» DLBCL (с двумя транслокациями) (DHIT DLBCL), также упоминаемая как DLBCL с мутантом сМyc/Vcl-2. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой «triple-hit» DLBCL (THIT DLBCL) (с тремя транслокациями), также упоминаемая как DLBCL с реаранжировкой сМyc/Vcl2/Vcl6.

[00287] В одном варианте осуществления NHL представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

[00288] В одном варианте осуществления NHL представляет собой лимфому из клеток мантийной зоны (MCL).

[00289] В одном варианте осуществления NHL представляет собой первичную лимфому центральной нервной системы (PCNSL).

[00290] В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную NHL. В одном варианте осуществления NHL представляет собой рецидивирующую NHL. В одном варианте осуществления NHL представляет собой рефрактерную NHL.

[00291] В некоторых вариантах осуществления субъект с NHL имеет рентгенологические данные прогрессирования после достижения полного ответа (CR). В некоторых вариантах осуществления субъект с NHL достиг менее, чем CR на самую последнюю системную терапию, содержащую схему, и имеет рентгенологические данные активного заболевания или прогрессирования или рецидива заболевания за 12 месяцев или менее до трансплантации стволовых клеток (SCT).

[00292] В некоторых вариантах осуществления субъект с NHL не прошел одну или более линий терапии и не является кандидатом на другую терапию. В некоторых вариантах осуществления субъект получал, по меньшей мере, одно предшествующее лечение и не подходит для какой-либо терапии, кроме способов лечения, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления у субъекта возник рецидив или прогрессирование после стандартной противоопухолевой терапии.

[00293] В некоторых вариантах осуществления у субъекта была неэффективна, по меньшей мере, одна предшествующая терапия. В некоторых вариантах осуществления у субъекта были неэффективны, по меньшей мере, две предшествующие терапии.

[00294] В одном варианте осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой рецидивирующую DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой рефрактерную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой рецидивирующую/рефрактерную DLBCL. В одном варианте осуществления DLBCL не поддается лечению доксорубицином. В одном варианте осуществления DLBCL резистентна к доксорубицину. В одном варианте осуществления DLBCL устойчива к одному или более из ритуксимаба, циклофосфида, доксорубицина, винкристина, преднизона, этопозиды, бендамустина, леналидомида, гемцитабина, дексаметазона, ифосфида, полатуксумаба или CAR-T.

[00295] В одном варианте осуществления DLBCL лечат двумя или более предшествующими линиями терапии.

[00296] В одном варианте осуществления DLBCL представляет собой трансформированную лимфому. В другом варианте осуществления DLBCL представляет собой неспецифированную (NOS) DLBCL.

[00297] В одном варианте осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную FL. В одном варианте осуществления FL представляет собой рецидивирующую FL. В одном варианте осуществления FL представляет собой рефрактерную FL.

[00298] В одном варианте осуществления FL лечат одной или более предшествующими линиями терапии. В одном варианте осуществления FL лечат двумя или более предшествующими линиями терапии.

[00299] В одном варианте осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную MCL. В одном варианте осуществления MCL представляет собой рецидивирующую MCL. В одном варианте осуществления MCL представляет собой рефрактерную MCL.

[00300] В одном варианте осуществления MCL лечат одной или более предшествующими линиями терапии. В одном варианте осуществления MCL лечат двумя или более предшествующими линиями терапии.

[00301] В одном варианте осуществления NHL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную PCNSL. В одном варианте осуществления PCNSL представляет собой рецидивирующую PCNSL. В одном варианте осуществления PCNSL представляет собой рефрактерную PCNSL.

[00302] В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную NHL. В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную диффузную В-крупноклеточную лимфому. В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную фолликулярную лимфому. В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную лимфому из клеток мантийной зоны. В некоторых вариантах осуществления NHL представляет собой впервые диагностированную первичную лимфому центральной нервной системы.

[00303] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00304] В одном варианте осуществления первая терапия, представленная в настоящем документе (например, агент, такой как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе) вводится субъекту до (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второй терапии (например, ритуксимаба).

[00305] В одном варианте осуществления первая терапия, представленная в настоящем документе (например, агент, такой как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе) вводится субъекту одновременно с введением второй терапии (например, ритуксимаба).

[00306] В одном варианте осуществления первая терапия, представленная в настоящем документе (например, агент, такой как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе) вводится субъекту после (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения второй терапии (например, ритуксимаба).

[00307] В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в соответствии с утвержденными на местном уровне рекомендациями по применению или фармацевтическим руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят путем внутривенной инъекции или внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят путем внутривенной инфузии.

[00308] В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в количестве в соответствии с решением врача. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят один или два раза в сутки. В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в количестве от около 50 до около 1000 мг/м², от около 100 до около 750 мг/м², от около 250 до около 500 мг/м² или от около 300 до около 400 мг/м². В некоторых вариантах осуществления ритуксимаб вводят в количестве 375 мг/м² в сутки.

[00309] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения DLBCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00310] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения DLBCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00311] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования DLBCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00312] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения FL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00313] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения FL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00314] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования FL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00315] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения MCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00316] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения MCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00317] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования MCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ

дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00318] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения PCNSL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00319] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения PCNSL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00320] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования PCNSL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00321] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной DLBCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00322] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной DLBCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00323] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования рецидивирующей или рефрактерной DLBCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00324] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной FL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00325] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной FL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00326] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования рецидивирующей или рефрактерной FL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00327] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной MCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00328] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной MCL, который включает введение

субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00329] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования рецидивирующей или рефрактерной MCL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00330] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной PCNSL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00331] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной PCNSL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00332] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования рецидивирующей или рефрактерной PCNSL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00333] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения полного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания, как определено критерием оценки ответа согласно классификации Лугано у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли

Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с NHL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования заболевания или выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с NHL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с NHL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с NHL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с NHL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения времени до прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с NHL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с NHL. В одном варианте осуществления способы дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества ритуксимаба.

[00334] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлены способы применения твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, отдельно или в комбинации с обинутузумабом для лечения, предотвращения или регулирования хронического лимфоцитарного лейкоза/мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (CLL/SLL).

[00335] В контексте данного документа и если не указано иное, «CLL/SLL» или «CLL и/или SLL» означают CLL, или SLL, или CLL и SLL. В одном варианте осуществления способы, представленные здесь, предназначены для лечения, предотвращения или регулирования CLL. В одном варианте осуществления способы, представленные здесь, предназначены для лечения, предотвращения или регулирования SLL. В одном варианте осуществления способы, представленные здесь, предназначены для лечения, предотвращения или регулирования CLL и SLL.

[00336] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения CLL/SLL, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00337] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00338] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе.

[00339] В одном варианте осуществления субъект с CLL/SLL не прошел одну или более линий терапии. В одном варианте осуществления субъект не прошел, по меньшей мере, одну предшествующую терапию. В одном варианте осуществления субъект не прошел, по меньшей мере, две предшествующие терапии. В одном варианте осуществления субъект ранее лечился ингибитором тирозинкиназы Брутона (ВТК). В одном варианте осуществления у субъекта рецидив или рефрактерность к ингибитору ВТК. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой акалабрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой занубрутиниб. В одном варианте осуществления ингибитор ВТК представляет собой тирабрутиниб.

[00340] В одном варианте осуществления CLL/SLL представляет собой впервые диагностированную CLL/SLL. В одном варианте осуществления CLL/SLL представляет собой рецидивирующую или рефрактерную CLL/SLL (R/R CLL/SLL).

[00341] В одном варианте осуществления CLL характеризуется мутацией IGHV (ген тяжелой цепи иммуноглобулина). В одном варианте осуществления CLL характеризуется немутированным статусом IGHV.

[00342] В одном варианте осуществления CLL характеризуется одной или более мутациями в TP53 (опухольный белок 53). В одном варианте осуществления CLL характеризуется TP53 дикого типа.

[00343] В одном варианте осуществления CLL характеризуется одной или более цитогенетическими аномалиями, например, del(13q), del(11q), del(17p), tris12, t(6;17), del(11q22,3), t(11;14), del(18q) и t(14;19). В одном варианте осуществления CLL характеризуется del(17p).

[00344] В одном варианте осуществления CLL характеризуется трансформацией Рихтера (также известной как синдром Рихтера).

[00345] В одном варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

[00346] В одном варианте осуществления первая терапия (например, агент, такой как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе) представленная в настоящем документе, вводится субъекту перед (например, за 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 120 часов, 144 часа, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введением второй терапии (например, обинутузумаба).

[00347] В одном варианте осуществления первая терапия (например, агент, такой как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе) представленная в настоящем документе, вводится субъекту одновременно с введением второй терапии (например, обинутузумаба).

[00348] В одном варианте осуществления первая терапия (например, агент, такой как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе) представленная в настоящем документе, вводится субъекту последовательно (например, через 5 минут, 15 минут, 30 минут, 45 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 6 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 96 часов, 120 часов, 144 часа, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) с введением второй терапии (например, обинутузумаба).

[00349] В одном варианте осуществления вводят в соответствии с утвержденными на местном уровне рекомендациями по применению или фармацевтическим руководством, содержащим информацию о приготовлении, введении и хранении. В некоторых вариантах осуществления обинутузумаб вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления обинутузумаб вводят подкожно. В некоторых вариантах осуществления обинутузумаб вводят путем внутривенной инъекции или внутривенной инфузии. В некоторых вариантах осуществления обинутузумаб вводят путем внутривенной инъекции. В некоторых вариантах осуществления обинутузумаб вводят путем внутривенной инфузии.

[00350] В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в количестве в соответствии с решением врача. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят один раз в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дозе от около 75 мг до около 1100 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дозе от около 75 мг до около 125 мг в сутки, от около 800 мг до около 1000 мг в сутки или от около 900 мг до около 1100 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дозе около 100 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дозе около 900 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дозе около 1000 мг в сутки. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дозе около 100 мг в 1-й день первого 28-дневного цикла, около 900 мг во 2-й день первого 28-дневного цикла и около 1000 мг в каждый 8-й и 15-й день первого 28-дневного цикла и в 1 день от второго до шестого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дозе около 1000 мг в 1 и 2 день первого 28-дневного цикла и около 1000 мг в каждый 8-й и 15-й день первого 28-дневного цикла и 1 день от второго до шестого 28-дневного цикла. Обинутузумаб может вводиться более шести циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в первом 28-дневном цикле, как описано здесь, и вводят в дозе около 1000 мг в 1-й день от второго до 12-го 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в первом 28-дневном цикле, как описано здесь, и вводят в дозе около 1000 мг в 1-й день от второго до 24-го 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в первом 28-дневном цикле, как описано здесь, и вводят в дозе около 1000 мг в 1-й день последующих 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания.

[00351] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения впервые диагностированной CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли

Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

[00352] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения впервые диагностированной CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

[00353] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования впервые диагностированной CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

[00354] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рецидивирующей или рефрактерной CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

[00355] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлен способ предотвращения рецидивирующей или рефрактерной CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

[00356] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлен способ регулирования рецидивирующей или рефрактерной CLL/SLL, который включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе. В одном варианте

осуществления способ дополнительно включает введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

[00357] В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения полного ответа, частичного ответа или стабилизации заболевания, как определено Международным семинаром по критериям хронического лимфоцитарного лейкоза у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. В одном варианте осуществления определение минимальной остаточной болезни (MRD) может быть выполнено у субъектов, прошедших оценку костного мозга для подтверждения полного ответа (CR). В одном варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения негативности минимальной остаточной болезни (MRD) у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. В одном варианте осуществления MRD-негативность измеряется в периферической крови и/или костном мозге. В одном варианте осуществления MRD-негативность длится в течение не менее 3 месяцев. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости, выживаемости без прогрессирования заболевания, бессобытийной выживаемости, времени до прогрессирования заболевания или выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения общей выживаемости у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения бессобытийной выживаемости у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте осуществления в настоящем

документе представлены способы достижения увеличения времени до прогрессирования заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены способы достижения увеличения выживаемости без признаков заболевания у пациента, включающие введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, пациенту с CLL/SLL. В одном варианте осуществления способы дополнительно включают введение субъекту терапевтически эффективного количества обинутузумаба.

[00358] Способы, представленные в настоящем документе, охватывают лечение пациента независимо от возраста пациента. В некоторых вариантах осуществления возраст субъекта составляет 18 лет и старше. В других вариантах осуществления субъекту больше 18, 25, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 или 70 лет. В других вариантах осуществления субъекту меньше 65 лет. В других вариантах осуществления субъекту больше 65 лет.

[00359] Также в настоящем документе представлена твердая форма или соль Соединения 1 для применения в способе лечения заболевания, представленного в настоящем документе, где способ включает введение пациенту терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1. Также в настоящем документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму или соль Соединения 1, для применения в способе лечения заболевания, представленного в настоящем документе.

5.4 Фармацевтические композиции и пути введения

[00360] Твердые формы или соли Соединения 1, представленные в настоящем документе, могут быть введены субъекту перорально, местно или парентерально в виде общепринятых форм лекарственных средств, таких как капсулы, микрокапсулы, таблетки, гранулы, порошок, пастилки, пилюли, суппозитории, инъекции, суспензии, сиропы, пластыри, кремы, лосьоны, мази, гели, спреи, растворы и эмульсии. Подходящие составы могут быть получены обычно применяемыми способами с применением общепринятых органических или неорганических добавок, таких как разбавитель (например, сахароза, крахмал, маннит, сорбит, лактоза, глюкоза, целлюлоза, тальк, фосфат кальция или карбонат кальция), связующее средство (например, целлюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, полипропилпирролидон, поливинилпирролидон, желатин, гуммиарабик, полиэтиленгликоль, сахароза или крахмал), разрыхлитель (например, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза,

гидроксипропилкрахмал, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, бикарбонат натрия, фосфат кальция или цитрат кальция), смазывающее вещество (например, стеарат магния, легкая безводная кремниевая кислота, тальк или лаурилсульфат натрия), ароматизирующее вещество (например, лимонная кислота, ментол, глицин или апельсиновый порошок), консервант (например, бензоат натрия, бисульфит натрия, метилпарабен или пропилпарабен), стабилизатор (например, лимонная кислота, цитрат натрия или уксусная кислота), суспендирующий агент (например, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или стеарат алюминия), диспергирующий агент (например, гидроксипропилметилцеллюлоза), вода и базисный воск (например, масло какао, белый вазелин или полиэтиленгликоль). Эффективное количество соединений в фармацевтической композиции может быть на уровне, который будет осуществлять целевой эффект как при пероральном, так и при парентеральном введении.

[00361] Твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть введена перорально. В одном варианте осуществления при пероральном введении твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится с пищей и водой. В другом варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, диспергируется в воде или соке (например, яблочном или апельсиновом соке) и вводится перорально в виде раствора или суспензии.

[00362] Твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, также может быть введена внутрикожно, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, подкожно, интраназально, эпидурально, сублингвально, интрацеребрально, интравагинально, трансдермально, ректально, через слизистую оболочку, путем ингаляции или местно в уши, нос, глаза или на кожу. Способ введения остается на усмотрение лечащего врача и может частично зависеть от медицинского показания.

[00363] В одном варианте осуществления в настоящем документе представлены капсулы, содержащие твердую форму или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, без дополнительного вспомогательного вещества. В другом варианте осуществления в настоящем документе представлены композиции, содержащие эффективное количество твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, где фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество может включать разбавитель, связующее вещество, разрыхлитель,

скользящее вещество, смазывающее вещество или их смесь. В одном варианте осуществления композиция представляет собой фармацевтическую композицию.

[00364] Композиции могут быть в форме таблеток, жевательных таблеток, капсул, растворов, растворов для парентерального введения, пастилок, суппозиториев и суспензий и тому подобное. Композиции могут быть составлены таким образом, чтобы содержать суточную дозу или удобную часть дневной дозы в единице дозирования, которая может представлять собой одну таблетку или капсулу или удобный объем жидкости. В одном варианте осуществления растворы готовят из водорастворимых солей. Как правило, все композиции готовят в соответствии с известными в фармацевтической химии методикам. Капсулы могут быть получены путем смешивания твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, с подходящим вспомогательным веществом и заполнения капсул соответствующим количеством смеси. Общепринятые вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются ими, инертные порошкообразные вещества, такие как крахмал многих различных видов, порошкообразная целлюлоза, особенно кристаллическая и микрокристаллическая целлюлоза, сахара, такие как фруктоза, маннит и сахароза, зерновая мука и аналогичные пищевые порошки. Наполнение капсул также может быть получено путем влажной грануляции или сухой грануляции.

[00365] Смазывающее вещество может быть необходимо в составе капсул для предотвращения прилипания порошка к набивочному штифту. Смазывающее вещество может быть выбрано из таких скользящих твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители представляют собой вещества, которые набухают при смачивании для разрушения капсулы и высвобождения соединения. К ним относятся крахмалы, глины, целлюлозы, кросповидон, кроскармеллоза натрия, крахмалгликолят натрия, альгины и камеди. Более конкретно, могут применяться, например, кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлоза, агар, бентонит, древесная целлюлоза, порошкообразная натуральная губка, катионообменные смолы, альгиновая кислота, гуаровая камедь, цитрусовая пульпа и карбоксиметилцеллюлоза, а также лаурилсульфат натрия. Также могут применяться скользящие вещества, включая диоксид кремния, тальк и силикат кальция.

[00366] Таблетки могут быть получены путем прямого прессования, влажной грануляции или сухой грануляции. Их составы обычно включают разбавители, связующие, смазывающие вещества и разрыхлители, а также соединение. Типичные разбавители

включают, например, различные типы крахмала, лактозу, маннит, каолин, фосфат или сульфат кальция, неорганические соли, такие как хлорид натрия и сахарную пудру. Также пригодными являются порошкообразные производные целлюлозы. Типичными связующими для таблеток являются такие вещества, как крахмал, желатин и сахара, такие как лактоза, фруктоза, глюкоза и тому подобное. Пригодными являются также натуральные и синтетические камеди, включая аравийскую камедь, альгинаты, метилцеллюлозу, поливинилпирролидин и тому подобное. В качестве связующих веществ также могут служить полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза и воски.

[00367] Смазывающее вещество может быть необходимо в составе таблетки для предотвращения застревания таблетки и пуансонов в матрице. Смазывающее вещество может быть выбрано из таких скользящих твердых веществ, как тальк, стеарат магния и кальция, стеарилфумарат натрия, стеариновая кислота и гидрогенизированные растительные масла. Разрыхлители для таблеток представляют собой вещества, которые набухают при смачивании, разрушая таблетку и высвобождая соединение. Они включают крахмалы, глины, целлюлозы, кросповидон, кроскармеллозу натрия, крахмалгликолят натрия, альгины и камеди. Более конкретно, могут применяться, например, кукурузный и картофельный крахмалы, метилцеллюлоза, агар, бентонит, древесная целлюлоза, порошкообразная натуральная губка, катионообменные смолы, альгиновая кислота, гуаровая камедь, цитрусовая пульпа и карбоксиметилцеллюлоза, а также лаурилсульфат натрия. Также могут применяться скользящие вещества, включая диоксид кремния, тальк и силикат кальция. Таблетки могут быть покрыты сахаром в качестве ароматизатора и герметика или пленкообразующими защитными агентами для модификации свойств растворения таблетки. Композиции также могут быть составлены в виде жевательных таблеток, например, с применением в составе таких веществ, как маннит.

[00368] Когда желательно ввести твердую форму или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, в виде суппозитория, могут применяться типичные основания. Какао-масло представляет собой традиционную основу для суппозитория, которую можно модифицировать путем добавления восков, чтобы немного повысить ее температуру плавления. Широко применяются смешивающиеся с водой суппозиторные основы, содержащие, в частности, полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой.

[00369] Эффект твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, можно отсрочить или продлить за счет подходящего состава. Например, медленно

растворимая гранула твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть получена и помещена в таблетку или капсулу или может быть в виде имплантируемого устройства с замедленным высвобождением. Методика также включает изготовление гранул с несколькими различными скоростями растворения и заполнение капсул смесью гранул. Таблетки или капсулы могут быть покрыты пленкой, препятствующей растворению в течение предсказуемого периода времени. Даже парентеральные лекарственные средства могут быть изготовлены с пролонгированным действием путем растворения или суспендирования твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в масляных или эмульгированных носителях, которые позволяют ему медленно диспергироваться в сыворотке.

[00370] В зависимости от состояния заболевания, подлежащего лечению, и состояния субъекта твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть введена пероральными, парентеральными (например, внутримышечно, внутривенно, внутривенно, CIV, путем интрацестеральной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или с помощью имплантата), ингаляционными, назальными, вагинальными, ректальными, сублингвальными или наружными (например, чрескожно или местно) путями введения. Твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть составлена отдельно или вместе в подходящей единице дозирования с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, носителями, адьювантами и средами, подходящими для каждого пути введения.

[00371] В одном варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится перорально. В другом варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится парентерально. В еще одном варианте твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится внутривенно.

[00372] Твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть доставлена в виде однократной дозы, такой как, например, однократная болюсная инъекция или пероральные капсулы, таблетки или пилюли; или в течение времени, например, как непрерывная инфузия в течение времени или разделенные болюсные дозы в течение времени. Твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть введена повторно, если это необходимо, например, до тех

пор, пока у пациента не наступит стабилизация заболевания или регрессия, или пока у пациента не возникнет прогрессирование заболевания или неприемлемая токсичность.

[00373] Твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, может быть введена один раз в день (QD) или может быть разделена на несколько суточных доз, таких как два раза в день (BID), три раза в день (TID) и четыре раза в день (QID). Кроме того, введение может быть непрерывным (то есть, ежедневно в течение последовательных дней или каждый день), периодическим, например, циклами (то есть, включая дни, недели или месяцы отдыха без лекарственного средства). В контексте данного документа термин «ежедневно» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят один раз или более в день, например, в течение определенного периода времени. Термин «непрерывный» предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят ежедневно в течение непрерывного периода, по меньшей мере, от 7 дней до 52 недель. Термин «периодический» или «периодически», в контексте данного документа, предназначен для обозначения остановки и начала либо через регулярные, либо через нерегулярные промежутки времени. Например, периодическое введение твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, представляет собой введение в течение от одного до шести дней в неделю, введение циклами (например, ежедневное введение в течение от двух до восьми недель подряд, затем период отдыха без введения до одной недели), или введение через день. Термин «введение курсом», в контексте данного документа, предназначен для обозначения того, что терапевтическое соединение, такое как твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводят ежедневно или непрерывно, но с периодом отдыха.

[00374] В некоторых вариантах осуществления частота введения находится в диапазоне от около суточной дозы до около месячной дозы. В некоторых вариантах осуществления введение осуществляют один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день, один раз через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели. В одном варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится один раз в сутки. В другом варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится два раза в день. В еще одном варианте осуществления твердая

форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится три раза в день. В еще одном варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится четыре раза в день.

[00375] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в одном или более 7-дневных циклах лечения. В другом варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в дни с 1 по 5 7-дневного цикла. В другом варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в дни с 1 по 3 7-дневного цикла.

[00376] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в одном или более 14-дневных циклах лечения. В другом варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в дни с 1 по 7 14-дневного цикла. В другом варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в дни с 1 по 10 14-дневного цикла.

[00377] В некоторых вариантах осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в одном или более 28-дневных циклах лечения. В другом варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в дни с 1 по 21 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в дни с 1 по 5, дни с 8 по 12, дни с 15 по 19 и дни с 22 по 26 28-дневного цикла. В другом варианте осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного

количества твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, в дни с 1 по 10 и дни с 15 по 24 28-дневного цикла.

[00378] В одном варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится один раз в день в течение 5 дней с последующими 2 днями отдыха. В одном варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится один раз в день в течение 3 дней с последующими 4 днями отдыха. В одном варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится один раз в день в течение 7 дней с последующими 7 днями отдыха. В одном варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится один раз в день в течение 10 дней с последующими 4 днями отдыха. В одном варианте осуществления твердая форма или соль Соединения 1, представленного в настоящем документе, вводится один раз в день в течение 21 дня с последующими 7 днями отдыха.

[00379] В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение терапевтически эффективного количества ритуксимаба в одном или более циклах лечения. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят один раз каждые 7 дней. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят один раз каждые 4 недели. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят один раз каждые 8 недель. В одном варианте осуществления ритуксимаб вводят в дни 1, 8, 15 и 22 первого 28-дневного цикла, вводят в 1-й день второго-шестого 28-дневных циклов и затем вводят один раз каждые 8 недель.

[00380] В одном варианте осуществления лечение включает введение терапевтически эффективного количества обинутузумаба в одном или более циклах лечения. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят дважды каждые 7 дней. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят один раз каждую неделю. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят один раз каждые 4 недели. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в дни 1, 2, 8 и 15 первого 28-дневного цикла и вводят в 1-й день второго-шестого 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в 1-й день со второго по 12-й 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в 1-й день со второго по 24-й день 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинутузумаб вводят в 1-й день последующих 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания.

[00381] В одном варианте осуществления обнугинузумаб вводят в дозе около 100 мг в 1-й день первого 28-дневного цикла, около 900 мг во 2-й день первого 28-дневного цикла и около 1000 мг в каждый из 8 и 15 дней первого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления обинугузумаб вводят в дозе около 1000 мг в 1 и 2 день первого 28-дневного цикла и около 1000 мг в каждый из 8 и 15 дней первого 28-дневного цикла. В одном варианте осуществления обинугузумаб вводят в дозе около 1000 мг в 1-й день со второго по шестой 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинугузумаб вводят около 1000 мг в 1-й день со второго по 12-й 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинугузумаб вводят около 1000 мг в 1-й день со второго по 24-й 28-дневных циклов. В одном варианте осуществления обинугузумаб вводят около 1000 мг в 1-й день последующих 28-дневных циклов до прогрессирования заболевания.

[00382] Любой цикл лечения, описанный в настоящем документе, можно повторять в течение, по меньшей мере, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 и более циклов. В некоторых случаях описанный здесь цикл лечения включает от 1 до около 24 циклов, от около 2 до около 16 циклов или от около 2 до около 4 циклов. В некоторых случаях описанный здесь цикл лечения включает от 1 до около 4 циклов. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, и/или ритуксимаба вводят в течение от 1 до 13 циклов по 28 дней (например, около 1 года). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, и/или ритуксимаба вводят в течение от 1 до 24 циклов по 28 дней (например, около 2 лет). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, и/или обинугузумаба вводят в течение от 1 до 13 циклов по 28 дней (например, около 1 года). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество твердой формы или соли Соединения 1, представленного в настоящем документе, и/или обинугузумаба вводят в течение от 1 до 24 циклов по 28 дней (например, около 2 лет). В некоторых случаях циклическая терапия не ограничивается количеством циклов, и продолжается до прогрессирования заболевания. Циклы могут в некоторых случаях включать изменение продолжительности периодов введения и/или периодов отдыха, описанных в настоящем документе.

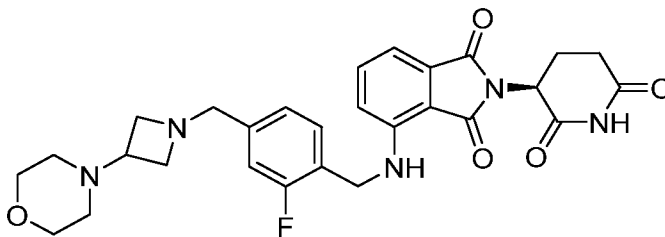
6. ПРИМЕРЫ

[00383] Некоторые варианты осуществления изобретения проиллюстрированы следующими неограничивающими примерами.

Применяемые сокращения:

ACN	Ацетонитрил
API	Активный фармацевтический ингредиент
DCM	Дихлорметан
DIEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAc	Диметилацетамид
DMSO	Диметилсульфоксид
ESI	Ионизация электрораспылением
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
HDPE	Полиэтилен высокой плотности
LCMS	Жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LDPE	Полиэтилен низкой плотности
MEK	Метилэтилкетон
MeOH	Метанол
2-MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран
MS	Масс-спектрометрия
MTBE	Метил-трет-бутиловый эфир
NMP	N-метилпирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
2-PrOH	2-Пропанол
RH	Относительная влажность
THF	Тетрагидрофуран

6.1 Синтез (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (Соединение 1)



[00384] (S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: Суспензию (S)-4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (5,00 г, 18,3 ммоль) и 2-фтор-4-(гидроксиметил)бензальдегида (2,82 г, 18,30 ммоль) в смеси 2:1 диоксан-МеОН (75 мл) охлаждали до 0°C и добавляли В₁₀Н₁₄ (4,92 г, 40,3 ммоль) маленькими порциями в течение 5 минут. Реакционную колбу снабжали мембраной и игольчатым клапаном (давление) и энергично перемешивали в течение 10 минут. Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 часов. Смесь концентрировали, и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-10% МеОН-DCM) с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (4,23 г, 56%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 411,8 [M+H]⁺.

[00385] (S)-4-((4-(Хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион: Раствор (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (0,727 г, 1,77 ммоль) в сухом NMP (6 мл) охлаждали до 0°C и последовательно добавляли метансульфонилхлорид (0,275 мл, 3,35 ммоль) и DIEA (0,617 мл, 3,53 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь медленно добавляли к Н₂О (60 мл), охлажденной до 0°C, с энергичным перемешиванием. Полученную в результате суспензию фильтровали, и собранное твердое вещество промывали Н₂О и Et₂O. Твердое вещество растворяли в EtOAc, и раствор высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-((4-(хлорметил)-2-фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (0,600 г, 79%). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 430,0 [M+H]⁺.

[00386] (S)-2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-дион: К раствору (S)-4-((4-(хлорметил)-2-

фторбензил)амино)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (300 мг, 0,698 ммоль) в сухом DMSO (1,0 мл) добавляли 4-(азетидин-3-ил)морфолин гидрохлорид (125 мг, 0,698 ммоль) и DIEA (0,122 мл, 0,698 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов и разбавляли DMSO (1 мл). Раствор очищали с помощью хиральной обращенно-фазовой хроматографии с получением (S)-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-((2-фтор-4-((3-морфолиноазетидин-1-ил)метил)бензил)амино)изоиндолин-1,3-диона (89 мг, 24%, 97% е.и.). ЖХ-МС (ИЭР) m/z 536,2 [M+H]⁺.

6.2 Клеточный анализ с применением Соединения 1

[00387] Ниже приведены примеры клеточных анализов, которые могут применяться для определения антипролиферативной активности и апоптотического действия Соединения 1 с применением типичных клеточных линий неходжкинской лимфомы (NHL).

[00388] Анализ пролиферации и жизнеспособности клеток с применением клеточной линии SU-DHL-4: В следующем иллюстративном анализе применяли клеточную линию DLBCL, например, клеточную линию SU-DHL-4 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH [DSMZ]: номер в каталоге ACC-495) через 120 часов после обработки. Плотность посева для SU-DHL-4 может быть оптимизирована для обеспечения линейности анализа в 1536-луночных планшетах.

[00389] Возрастающие концентрации (от 0,5 нМ до 10 мкМ) Соединения 1 наносили методом 20-точечного разведения (неравномерно расположенные точки данных) с помощью акустического дозатора (EDC ATS-100) в пустой 1536-луночный планшет. Концентрацию DMSO поддерживали постоянной для конечной концентрации анализа 0,1% DMSO. Перед тестированием клетки SU-DHL-4 выращивали в среде RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute – 1640) с 10% FBS (фетальная бычья сыворотка: HyClone) и размножали в культуральных колбах для получения достаточного количества исходного материала. Затем клетки разводили до 500 клеток на лунку в объеме 5 мкл и добавляли непосредственно в 1536-луночные планшеты с точно нанесенным соединением. Клетки оставляли расти в течение 120 часов в атмосфере 5% CO₂ при 37°C. В момент начала воздействия соединения на клетки (t_0) первоначальное количество жизнеспособных клеток оценивали с помощью люминесцентного анализа жизнеспособности клеток Cell Titer-Glo[®] при соотношении 1 об.: 2 об. в соответствии с инструкциями производителя (Promega Corporation, Madison, WI) путем количественной оценки уровня люминесценции, вызванной аденозин-5'-трифосфатом (АТФ),

присутствующим в жизнеспособных клетках. Через 120 часов жизнеспособность обработанных клеток оценивали с помощью Cell Titer-Glo® и считывали люминесценцию. Все кривые ингибирования роста обрабатывали и оценивали с применением Activity Base (IDBS, Alameda, CA). Значения IC₅₀ жизнеспособности клеток рассчитывали с применением четырехпараметрической логистической модели (сигмоидальная модель доза-ответ):

$$y = (A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D))))$$

где:

$$A = Y_{\text{Min}}$$

$$B = Y_{\text{Max}}$$

$$C = EC_{50}$$

D = коэффициент Хилла

IC₅₀ = концентрация соединения при Y = 50% контроля DMSO

Y = жизнеспособность клеток, измеренная как единица люминесценции, и

x = концентрация соединения.

[00390] Было обнаружено, что Соединение 1 обладает активностью в анализе пролиферации клеток SU-DHL-4 при IC₅₀ < 0,2 мкМ.

[00391] **Анализ пролиферации и жизнеспособности клеток с применением гематологических клеточных линий:** в следующем иллюстративном антипролиферативном анализе применялись иллюстративные гематологические клеточные линии. Ингибирующую рост активность *in vitro* описанного здесь Соединения 1 оценивали с применением 384-луночной проточной цитометрии.

Таблица 6. Гематологические клеточные линии

Клеточная линия	Тип опухоли	Подтип опухоли	Условия культивирования
ULA	DLBCL	без уточнений	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
SU-DHL-5	DLBCL	без уточнений	
OCI-LY18	DLBCL	без уточнений	
TMD8	DLBCL	ABC	
SU-DHL-2	DLBCL	ABC	
Farage	DLBCL	PMBL	
SU-DHL-10	DLBCL	GCB	
NU-DHL-1	DLBCL	GCB	
VAL	DLBCL	без уточнений	
WILL-2	DLBCL	без уточнений	
SU-DHL-6	DLBCL	GCB	
KARPAS-422	DLBCL	GCB	

Клеточная линия	Тип опухоли	Подтип опухоли	Условия культивирования
NU-DUL-1	DLBCL	ABC	
KARPAS-1106P	DLBCL	PMBL	
OCI-LY1	DLBCL	GCB	
SU-DHL-1	DLBCL	без уточнений	
WSU-DLCL2	DLBCL	GCB	
STR428	DLBCL	без уточнений	
U-2946	DLBCL	без уточнений	
U-2940	DLBCL	PMBL	
OCI-LY-19	DLBCL	GCB	
CARNAVAL	DLBCL	без уточнений	
Toledo	DLBCL	GCB	
RC-K8	DLBCL	ABC	
SU-DHL-8	DLBCL	GCB	
OCI-LY10	DLBCL	ABC	
SU-DHL-16	DLBCL	GCB	
U-2932	DLBCL	ABC	
WILL-1	DLBCL	без уточнений	
SU-DHL-4	DLBCL	GCB	
Pfeiffer	DLBCL	GCB	
U-2904	DLBCL	без уточнений	
WSU-DLCL	DLBCL	GCB	
HT	DLBCL	GCB	
RIVA	DLBCL	ABC	
ROS-50	DLBCL	без уточнений	
GCBDB	DLBCL	GCB	
OCI-LY-7	DLBCL	GCB	IMDM + 20% человеческая плазма
OCI-LY-3	DLBCL	ABC	
DOHH2	FL	без уточнений	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
RL	FL	без уточнений	
Mino	MCL	без уточнений	RPMI1640 + 15% FBS + 2 mM L-глутамин + 10 mM Heps + 1 mM пируват натрия + 4,5 г/л глюкоза
Rec-1	MCL	без уточнений	RPMI + 10% FBS + 2 mM L-глутамин
EHEB	CLL	без уточнений	
WA-C3-CD5+	CLL	без уточнений	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
WA-OSEL	CLL	без уточнений	
PGA1	CLL	без уточнений	
HG3	CLL	без уточнений	
I83-E95	CLL	без уточнений	RPMI + 20% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
СII	CLL	без уточнений	
CI	CLL	без уточнений	
Mec2	CLL	без уточнений	IMDM + 10% FBS
Mec1	CLL	без уточнений	

Клеточная линия	Тип опухоли	Подтип опухоли	Условия культивирования
SVSL/VL51	MZL	SMZL	RPMI + 10% FBS, 1X NEAA, 2 mM L-глутамин
Daudi	BL	без уточнений	RPMI + 10% FBS + 2 mM L-глутамин
BL-41	BL	без уточнений	RPMI1640 + 10% FBS + 1 mM пируват натрия + 50 мкМ 2-меркаптоэтанол
MDS-L	MDS	без уточнений	RPMI + 10% FBS + 50 мкМ 2-меркаптоэтанол + 50 мкМ/мл + rhIL-3
HNT-34	AML	без уточнений	RPMI + 10% FBS + 2 mM L-глутамин
GDM-1	AML	без уточнений	RPMI + 10% FBS
NCI-H929	MM	без уточнений	RPMI + 10% FBS + GlutaMax
OPM-2	MM	без уточнений	RPMI + 10% FBS
HuT-102	TCL	без уточнений	
Karpas-299	TCL	без уточнений	
JJN-3	MM	PCL	
L-363	MM	PCL	
SK-MM-1	MM	PCL	40% IMDM + 40% DMEM + 20% FBS
Karpas-231	ALL	без уточнений	RPMI + 10% FBS
KOPN-8	ALL	без уточнений	
L-428	HL	без уточнений	
L-591	HL	без уточнений	RPMI+20% FBS

ABC = активированные В-клетки; FBS = фетальная бычья сыворотка; GCB = В-клетка зародышевого центра; IMDM = среда Дульбекко в модификации Искова; NEAA = заменимая аминокислота; RPMI = RPMI1640.

[00392] Клеточные линии высевали в 384-луночные планшеты с плоским дном и распределяли с увеличением концентрации соединения в диапазоне от 0,00015 до 10 мкМ или диметилсульфоксида (DMSO) в качестве контроля. Конечная концентрация DMSO составила 0,1% (об./об.). После добавления Соединения 1 или DMSO и инкубации в течение 120 часов количество клеток и гибель клеток анализировали с помощью проточной цитометрии (Attune®, Thermo Fisher) с применением аннексина V и красителя ДНК, не способного к проникновению в живые клетки, DRAQ7. Фосфатидилсерин перемещался из внутреннего слоя во внешний слой клеточной мембраны на ранней стадии апоптоза, и аннексин V связывался с экспонируемым фосфатидилсерином, обнаруженным на поверхности апоптотической клетки. Витальный краситель DRAQ7 исключался интактными живыми клетками и окрашивал только клетки, погибшие в результате апоптоза или некроза.

[00393] Затем выполняли анализ данных проточной цитометрии с применением программного обеспечения Flow Jo_v10 для определения количества жизнеспособных клеток (клеток с двойным негативным окрашиванием аннексином V и DRAQ7) и процент

апоптотических клеток (клетки, позитивно окрашенные аннексином V) для каждого состояния. Количество живых клеток для каждой концентрации нормализовали по отношению к контролю DMSO (принимали за 100%) для расчета процента жизнеспособных клеток, оставшихся после обработки, и изображали графически с помощью GraphPad Prism 7.03. Затем рассчитывали значения IC_{50} (50% ингибирующая концентрация) и E_{max} (достигаемая максимальная эффективность) путем подбора кривой нелинейной регрессии с применением логарифма (ингибитор) в сравнении с нормализованным ответом – анализом с переменным угловым коэффициентом на GraphPad Prism 7.03. Площадь под кривой (AUC) рассчитывали путем выполнения анализа площади под кривой на GraphPad Prism 7.03. Аналогичным образом, для анализа апоптоза процент апоптоза, объединяющий как «ранний» (положительный по аннексину V и отрицательный по DRAQ7) и «поздний» апоптоз (положительный по аннексину V и по DRAQ7) клетки по отношению к DMSO, был построен в виде графика с применением GraphPad Prism 7.03. Значения AUC, EC_{50} (концентрация соединения, которая вызывает полумаксимальный ответ апоптоза) и Y_{max} (максимальный процент достигнутого апоптоза) из кривых апоптоза рассчитывали путем проведения анализа площади под кривой и подбора кривой нелинейной регрессии с применением логарифма (агонист) в сравнении с нормализованным ответом – анализ с переменным угловым коэффициентом на GraphPad Prism 7.03.

[00394] Кривые доза-ответ пролиферации для панели гематологических клеточных линий и подбор кривой нелинейной регрессии применяли для определения IC_{50} , AUC и E_{max} для % жизнеспособных клеток (E_{max} для жизнеспособности варьируется от 100 при низких дозах до 0 при высоких дозах, что соответствует ингибированию всех жизнеспособных клеток), и кривые доза-реакция апоптоза применяли для определения EC_{50} , AUC и Y_{max} для % апоптоза (Y_{max} для апоптоза варьирует от 0 при низких дозах до 100 при более высоких дозах, что соответствует гибели всех клеток). Опухолевые клетки подвергали воздействию серийных разведений (от 0,00015 до 10 мкМ) Соединения 1 или диметилсульфоксида (DMSO) в качестве контроля в течение 5 дней. Жизнеспособность и апоптоз для всех клеточных линий определяли с помощью проточной цитометрии с аннексином V/7-аминоактиномицином D (7-AAD). Было обнаружено, что Соединение 1 обладает антипролиферативной активностью и/или апоптотическим действием почти во всех протестированных гематологических клеточных линиях, как показано в следующей таблице.

Таблица 7. Антипролиферативная активность и апоптотическое действие Соединения 1 в гематологических клеточных линиях

Клеточная линия	Жизнеспособные клетки, %			Апоптоз		
	AUC	IC ₅₀	E _{max}	AUC	EC ₅₀	Y _{max}
ULA	0,5518	0,00099	0,02523	995,3	0,00179	99,76
SU-DHL-5	1,873	0,002389	0,1398	934,1	0,003603	95,23
OCI-LY18	1,965	0,0009441	0,05973	965,2	0,002976	97,44
TMD8	4,187	0,002459	0,245	963,3	0,006172	97,2
SU-DHL-2	5,586	0,001263	0,2145	928,4	0,006242	95,98
Farage	10,16	0,002375	0,7936	728,7	0,03017	84,17
SU-DHL-10	10,36	0,006101	0,6716	903,0	0,03942	92,27
NU-DHL-1	12,37	0,001073	0,4919	981,8	0,001267	99,17
VAL	14,62	0,0005703	0,9632	936,7	0,0006045	95,68
WILL-2	17,1	0,002359	0,03115	916,9	0,08971	99,43
SU-DHL-6	19,94	0,03248	0,2469	920,7	0,1045	95,92
KARPAS-422	19,97	0,01313	0,8721	911,9	0,0461	93,99
NU-DUL-1	22,12	0,03527	0,0228	962,8	0,06304	99,84
KARPAS-1106P	22,22	0,01748	0,1698	885,2	0,09182	97,08
OCI-LY1	22,77	0,006002	1,037	852,3	0,03338	90,09
SU-DHL-1	31,14	0,0005495	2,485	690,1	0,001105	73,83
WSU-DLCL2	36,7	0,01691	1,387	858,9	0,08473	92,1
STR428	43,48	0,09471	1,227	905,9	0,1016	95,17
U-2946	45,47	0,004604	0,4821	762,6	0,1922	93,34
U-2940	70,43	0,006313	5,192	792,5	0,0314	82,19
OCI-LY19	72,49	0,02944	3,228	706,2	0,2829	80,91
CARNAVAL	110,6	0,009122	7,134	708,7	0,1516	77,84
Toledo	112,3	0,002002	8,56	231,4	0,2231	27,5
RC-K8	115,7	0,003371	10,06	349,2	0,07435	26,31
SU-DHL-8	119,5	0,4857	2,081	363,2	0,6025	85,44
OCI-LY10	125,3	0,01417	10,16	188,9	0,3202	22,31
SU-DHL-16	149,7	0,1545	7,137	492,6	0,6619	60,79
U-2932	163,7	0,03595	12,8	212,8	0,5669	25,81
WILL-1	233,7	0,8166	4,216	549,4	2,515	79,51
SU-DHL-4	296,2	0,2777	23,44	209,0	0,7823	25,33
Pfeiffer	313,5	0,04768	24,49	493,3	0,0136	51,82
U-2904	334,1	0,2006	7,609	456,1	3,294	77,39
WSU-DLCL	341,9	0,142	27,83	565,1	0,01804	59,91
HT	396,7	0,3192	30,39	225,3	0,06622	25,16
RIVA	452,6	0,1135	36,65	242,8	0,01774	27,92
ROS-50	762,1	10	65,57	87,92	0,3347	10,9
U-2973	853,4	6,776	19,45	391,9	2,161	60,8

Клеточная линия	Жизнеспособные клетки, %			Апоптоз		
	AUC	IC ₅₀	E _{max}	AUC	EC ₅₀	Y _{max}
DB	941,4	10	89,46	80,31	0,06883	11,62
OCI-LY7	48,18	0,006477	4,191	682,7	0,01627	71,18
OCI-LY3	965,1	10	85,63	24,63	0,000263	4,493
DOHH2	6,902	0,002801	0,2066	923,9	0,01753	95,1
RL	234,8	0,008755	21,55	115,9	0,1566	13,93
Mino	62,67	0,005782	5,638	968,2	0,002051	97,04
Rec-1	281,8	0,03199	21,04	508,5	0,009258	57,27
EHEB	319,3	0,0303	28,68	65,03	0,5062	8,42
WA-C3-CD5+	474,8	0,53	44,2	162,9	0,05244	17,47
WA-OSEL	616,1	10	54,42	69,39	0,112	7,38
PGA1	736,7	10	69,21	48,94	0,1219	5,075
HG3	676,2	10	59,58	131,5	0,1107	14,28
I83-E95	259,2	0,01728	21,6	358,4	0,06111	40,69
СII	926,1	10	78,23	238,1	0,145	26,11
CI	603,9	9,701	53,58	123,2	0,02294	13,01
Mec2	312,5	0,07552	25,55	339,8	0,01331	35,28
Mec1	866,5	10	83,45	302,4	0,2097	36,61
SVSL	368,4	0,09517	34,07	340,2	0,002836	35,5
Daudi	196,4	0,0006	0	274	2,320	84,0
BL-41	270,2	6,065	96,65	288,2	6,919	79,5
MDS-L	182,6	0,0513	146,7	425,4	1,557	100
HNT-34	353	0,026	20,47	130,1	0,8756	44,33
GDM-1	1455	6,8e-22	388,4	696,9	1,625e20	265
NCI-H929	215,5	0,0007	6,1	16,86	11,27	7,00
OPM-2	210,5	0,0003	6,65	212,6	1,316	63,00
HuT-102	395,4	0,0065	36,34	42,75	23,36	18,50
Karpas-299	283,7	0,012	8,43	14,51	167,6	8,0
JJN-3	278,2	0,0004	21,6	57,97	5,14e22	26
SK-MM-1	202,2	0,0008	3	90,99	86,36	44,5
L-363	309,1	0,001	27,6	2,954	7,950	2
Karpas-231	449,4	0,484	0	5,720	895,5	5,00
KOPN-8	490,2	0,0418	38,3	14,95	726,5	5,00
L-428	450,4	0,252	47,3	63,35	64,50	27,50
L-591	334,2	0,0003	34,6	45,59	1,521	20,0

AUC = площадь под кривой; IC₅₀ = 50% ингибирующая концентрация (мкМ); E_{max} = достигнутая максимальная эффективность элиминации опухолевых клеток, выраженная в процентах оставшихся опухолевых клеток; EC₅₀ = концентрация соединения, вызывающая полумаксимальный апоптозный ответ (мкМ); Y_{max} = расчетный процент контроля при самой высокой концентрации Соединения I.

[00395] Типичные условия измерения представлены ниже:

Рентгеновская порошковая дифракция (XRPD)

[00396] Система дифракции рентгеновских лучей Rigaku Smart-Lab была выполнена с возможностью отражения геометрии Брэгга-Брентано с применением пучка рентгеновских лучей линейного источника. Источником рентгеновского излучения является трубка Cu Long Fine Focus, работающая при 40 кВ и 44 мА. Этот источник обеспечивает профиль падающего на образец луча, который изменяется от узкой линии под большими углами до широкого прямоугольника под малыми углами. Щели для формирования пучка применяются на линейном источнике рентгеновского излучения, чтобы гарантировать, что максимальный размер пучка составляет менее 10 мм как вдоль линии, так и по нормали к линии. Геометрия Брэгга-Брентано представляет собой парафокусирующую геометрию, определяемую пассивной дивергенцией и приемными щелями, при этом сам образец действует как фокусирующий компонент для оптики. Собственное разрешение геометрии Брэгга-Брентано частично определяется радиусом дифрактометра и шириной применяемой приемной щели. Как правило, Rigaku Smart-Lab работает с шириной пика $0,1^\circ 2\theta$ или менее. Аксиальная расходимость рентгеновского луча контролируется 5,0-градусными щелями Соллера как на пути падающего, так и на пути дифрагированного луча.

[00397] Образцы порошка были приготовлены в держателе с низким фоновым содержанием кремния с использованием легкого ручного давления, чтобы поверхности образца оставались плоскими и на одном уровне с эталонной поверхностью держателя образца. Каждый образец анализировали от 2 до $40^\circ 2\theta$ с применением непрерывного сканирования со скоростью $6^\circ 2\theta$ в минуту с эффективным размером шага $0,02^\circ 2\theta$.

Дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC)

[00398] Анализы DSC проводили с применением прибора TA Instruments Q2000. Калибровка прибора по температуре проводилась по индию. Ячейку DSC поддерживали при продувке азотом со скоростью ~ 50 мл в минуту во время каждого анализа. Образец помещали в стандартный гофрированный алюминиевый поддон и нагревали от 25°C до 350°C со скоростью 10°C в минуту.

Термогравиметрический (TG) анализ

[00399] TG анализ проводили с применением прибора TA Instruments Q50. Весы прибора калибровали с помощью гирь класса M, и температурную калибровку проводили с помощью алюмеля. Продувка азотом составляла ~ 40 мл/мин на весах и ~ 60 мл/мин в печи.

Каждый образец помещали в предварительно тарированную платиновую кювету и нагревали от 20°C до 350°C со скоростью 10°C в минуту.

Инфракрасная (IR) спектроскопия

[00400] ИК-спектры получали с помощью системы Nicolet 6700 FT-IR. Образцы анализировали, применяя прибор Nicolet SMART iTR с нарушенным полным внутренним отражением.

Рамановская спектроскопия

[00401] Фурье-спектры комбинационного рассеяния (FT) были получены на спектрометре модели Nicolet 6700, подключенном к вспомогательному модулю комбинационного рассеяния Nexus. Этот прибор оснащен лазером Nd:YAG, работающим на длине волны 1024 нм, светоделителем CaF₂ и детектором из арсенида индия-галлия. Программное обеспечение OMNIC применяли для управления сбором данных и обработкой спектров. Образцы помещали в 3-дюймовую стеклянную ЯМР-пробирку для анализа.

Спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР)

[00402] Спектры ¹H ЯМР получали на спектрометре Bruker DRX-500, расположенном на химическом факультете Университета Пердью (Purdue University). Образцы получали путем растворения материала в DMSO-d₆. Растворы фильтровали и помещали в отдельные 5-мм ЯМР-пробирки для последующего получения спектров. Для спектров ¹H ЯМР с регулируемой температурой (298K), полученных на DRX-500, применяли 5-мм криозонд, работающий на частоте наблюдения 499,89 МГц.

Анализ DVS

[00403] Динамическую сорбцию паров (DVS) измеряли с применением преимущества DVS (Surface Measurement Systems Ltd). Образцы испытывали в условиях изотермы (25°C) при заданной относительной влажности от 0 до 95% полного цикла в ступенчатом режиме. Для проведения изотермических испытаний температуру в камере поддерживали на водяной бане на постоянном уровне 25,0±1,0°C. Относительная влажность в камере для образцов создавалась за счет объединения различных потоков влажного и сухого азота с переменным расходом. Анализ проводили с шагом 10% относительной влажности. Частота выборки составляла 1 секунду, скорость передачи данных составляла 20 секунд. Значение dm/dt (%) было установлено равным 0,001 с окном dm/dt 5 мин, минимальной продолжительностью стабильности 10 мин и максимальным временем стадии 180 мин. Регистрировали равновесный вес образца, соответствующий каждой RH. Изотерму сорбции получали путем

построения графика зависимости равновесного содержания влаги от относительной влажности RH.

6.4 Скрининг полиморфизма свободных оснований

[00404] Партию исходного материала свободного основания Соединения 1 охарактеризовывали. XRPD показала, что он является аморфным. TGA показал потерю массы 7,3% ниже 200°C. DSC показала несколько небольших эндотерм ниже 150°C. Типичная дифрактограмма XRPD аморфного свободного основания Соединения 1 показана на **Фиг. 20**.

[00405] Исходный материал Соединения 1 в виде свободного основания смешивали с различными растворителями в различных условиях, чтобы получить кристаллическое вещество. Результаты приведены в следующей таблице.

Таблица 8. Скрининг полиморфов свободного основания Соединения 1

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
охлаждение	ацетон	гексаны AS, 60°C → -15°C; E	NC
	ACN	вода AS, 60°C → -15°C; E	B + NC
	анизол	MTBE AS, 60°C → -15°C; E	NC
	DCM	гексаны AS, 60°C → -15°C; E	NC
	DMAc	MTBE AS, 60°C → -15°C; E	NC
	EtOH	60°C → -15°C	NC
	EtOAc	гексаны AS, 60°C → -15°C; E	NC
	этилформиат	MTBE AS, 60°C → -15°C; E	NC
	изопропилацетат	60°C → -15°C	NC
	MeOH	60°C → -15°C	NC
	MEK	MTBE AS, 60°C → -15°C; E	NC
	2-MeTHF	гексаны AS, 60°C → -15°C	NC
	нитрометан	MTBE AS, 60°C → -15°C; E	NC
	NMP	вода AS, 60°C → -15°C; E	NC
	2-PrOH	40°C → -15°C	NC
	THF	вода AS, 60°C → -15°C	A + NC
	толуол	60°C → -15°C	NC
2-PrOH/вода (95:5)	60°C → -15°C	NC	
медленное выпаривание	ацетон	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	ACN	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	анизол	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	DCM	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	DMAc	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	EtOH	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC

Способ	Растворитель	Условия ^а	Дифрактограмма XRPD ^б
	EtOAc	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	этилформиат	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	изопропилацетат	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	MeOH	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	MEK	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	2-MeTHF	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	нитрометан	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	NMP	фольга с 3 микроотверстиями, RT	A (LC)
	THF	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	толуол	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	ацетон/вода (95:5)	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	ACN/вода (95:5)	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	2-PrOH/вода (95:5)	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
	THF/вода (95:5)	фольга с 3 микроотверстиями, RT	NC
растворитель/ антираствори тель	ацетон	EtOH AS, RT	NC
		гексаны AS, RT	NC
		2-PrOH AS, RT	NC
		вода AS, RT	B
	ACN	MTBE AS, RT	NC
		2-PrOH AS, RT	NC
		вода AS, RT	A
	анизол	MTBE AS, RT	NC
		2-PrOH AS, RT	NC
	DCM	EtOH AS, RT	NC
		гексаны AS, RT	NC
		MTBE AS, RT	NC
		2-PrOH AS, RT	NC
	DMAc	гексаны AS, RT	NC
		MTBE AS, RT	NC
		2-PrOH AS, RT	NC
	EtOAc	EtOH AS, RT	NC
		гексаны AS, RT	NC
		MTBE AS, RT	NC + pk
		2-PrOH AS, RT	NC
	этилформиат	MTBE AS, RT	NC
		2-PrOH AS, RT	NC
	нитрометан	MTBE AS, RT	NC
		2-PrOH AS, RT	NC

Способ	Растворитель	Условия ^а	Дифрактограмма XRPD ^б
	NMP	MTBE AS, RT	NC
		2-PrOH AS, RT	NC
		вода AS, RT	NC
	THF	EtOH AS, RT	NC
		гексаны AS, RT	LC
		2-PrOH AS, RT	NC
		вода AS, RT	A (смещен) A
суспендирование	EtOH	RT, 7 дней	A + NC
	изопропилацетат	RT, 7 дней	NC
	MeOH	RT, 7 дней	NC
	MTBE	40°C, 7 дней	NC + pk
	толуол	RT, 7 дней	LC
	вода	40°C, 6 дней	A B
	95:5 2-PrOH/вода	RT, 7 дней	NC
нагрузка	нет	40°C, 75% RH	NC
		70°C, закрытая виала	NC
Диффузия пара	ацетон	Et ₂ O AS; RT→5°C	NC
		гексаны AS; RT→5°C	NC
		MTBE AS; твердые вещества	NC
	ACN	MTBE AS; RT→5°C	NC
		2-PrOH AS; RT→5°C	NC
		вода AS; RT→5°C	B
	DCM	Et ₂ O AS; твердые вещества	NC
		гексаны AS; твердые вещества	NC
	EtOAc	гексаны AS; твердые вещества	NC
		MTBE AS; твердые вещества	NC
	NMP	вода AS; RT→5°C	NC
	THF	гексаны AS; твердые вещества	NC
MTBE AS; твердые вещества		NC	
вода AS; RT→5°C		A + B (LC)	

a. AS = антирастворитель; E = выпаривание; NC = кристаллизация отсутствует; RT = комнатная температура

b. NC = некристаллический, LC = низкая кристалличность, pk = пик

[00406] Были идентифицированы две характерные дифрактограммы XRPD, обозначенные как Форма А и Форма В свободного основания Соединения 1, соответственно.

Две формы анализировали с помощью XRPD, DSC, TG и ЯМР. Данные представлены в следующей таблице.

Таблица 9. Характеристика Формы А и Формы В свободного основания Соединения 1

Форма	Методика	Фиг. No.	Результат
Форма А	XRPD	Фиг. 1	кристаллическая
	DSC	Фиг. 2	эндо 67,6, 112,0°C
	TGA		1,3% начало до 50°C, и 1,4% 50 до 200°C
	ЯМР	не показан	в соответствии со структурой примеси: 1,16 (t), 1,98 (s), 4,01 (q)
Форма В	XRPD	Фиг. 3	кристаллическая
	DSC	Фиг. 4	эндо 82,5, 107,0, 138,1°C
	TGA		0,9% начало до 225°C
	ЯМР	не показан	в соответствии со структурой

6.5 Скрининг солей No. 1

[00407] Исходный материал в виде свободного основания Соединения 1 смешивали с различными противоионами при различных условиях, чтобы получить кристаллические соли. При получении солей применяли приблизительно 15 различных противоионов, и результаты приведены в следующей таблице.

Таблица 10. Скрининг соли Соединения 1

Кислота	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
L-аспарагиновая	G, 1:1 ацетон:вода, ~20 минут	NC + кислота
	SL, 1:1 MeOH:вода, 70°C	NC
	C, 1:2 ACN:вода, RT→-15°C	NC
лимонная	C, ацетон, -15°C, 2 дня; гексан AS E	NC
	C, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC + кислота
	SL, ACN, RT, 5 дней	NC
фумаровая	C, ацетон, -15°C, 2 дня	NC
	C, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; твердые вещества	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC
	SL, ACN, RT, 5 дней	A

Кислота	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
галактаровая (муциновая)	С, ацетон, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC + кислота
	С, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC + кислота
	E, MeOH, RT	NC + кислота
	G, MEK, ~20 минут	NC + кислота
	SL, ACN, RT, 5 дней	кислота
D-глюконовая	P, ацетон, RT, 4 дня	NC
	С, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC
	SL, ACN, RT, 5 дней	NC
глутаминовая	С, ацетон, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC
	С, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC + кислота
	SL, ACN, RT, 5 дней	кислота
гликолевая	С, ацетон, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC
	С, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; твердые вещества	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC
	SL, ACN, RT, 5 дней	NC
HCl (1 эквивалент)	P, ацетон, RT, 4 дня	A
	P, THF, RT, 4 дня	
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	A
	SL, ACN, RT, 5 дней	A + B
HCl (2 эквивалента)	P, ацетон, RT, 4 дня	A + B
	P, THF, RT, 4 дня	A + B (смещение)
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	B
	SL, ACN, RT, 5 дней	
малеиновая	С, ацетон, -15°C, 2 дня	NC
	С, THF, -15°C, 2 дня	A + NC
	E, MeOH, RT	NC

Кислота	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
	G, MEK, ~20 минут	NC + pk
	SL, ACN, RT, 5 дней	A
метансульфоновая	P, ацетон, RT, 4 дня	NC
	P, THF, RT, 4 дня	LC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC
	SL, ACN, RT, 5 дней	NC
фосфорная	P, ацетон, RT, 4 дня	NC + pk
	P, THF, RT, 4 дня	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC
	SL, ACN, RT, 5 дней	NC
янтарная	C, ацетон, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC
	C, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC + pk
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC + кислота
	SL, ACN, RT, 5 дней	NC
серная	P, ацетон, RT, 4 дня	LC
	P, THF, RT, 4 дня	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC
	SL, ACN, RT, 5 дней	NC
L-винная	C, ацетон, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC
	C, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; E	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	NC + кислота
	SL, ACN, RT, 5 дней	NC
p-толуолсульфоновая	C, ацетон, -15°C, 2 дня; гексан AS; твердые вещества	A
	C, THF, -15°C, 2 дня; гексан AS; твердые вещества	NC
	E, MeOH, RT	NC
	G, MEK, ~20 минут	B + кислота
	SL, ACN, RT, 5 дней	C

a. AS = антирастворитель; P = осадок; RT = комнатная температура; S/AS = растворитель/антирастворитель; SL = суспендирование; G = измельчение; C = охлаждение; E = выпаривание

b. NC = некристаллическая, LC = низкая кристалличность; pk = пик; A, B, etc. = форма

[00408] Было идентифицировано несколько веществ, которые демонстрировали дифрактограмму XRPD, указывающую на образование новой фазы. То есть, дифрактограммы содержали пики, которые не обусловлены свободным основанием Соединения 1 или применяемой кислотой. Кислоты, применяемые в этих экспериментах, представляли собой фумаровую, соляную, малеиновую и п-толуолсульфоновую кислоты.

[00409] Все образцы, имеющие дифрактограмму XRPD, указывающую на образование новой фазы, анализировали с помощью DSC, TG и ЯМР. Результаты представлены в следующей таблице.

Таблица 11. Характеристика кристаллических солей Соединения 1

Соль/Образец ID	Методика	Фиг. No.	Результат
фумаратная Форма А	XRPD		кристаллическая
	DSC		эндо 201,7°C
	TGA		0,5% начало до 150°C 10,2% 150 до 215°C
	ЯМР		в соответствии с образованием соли стехиометрия 1:2 API:кислота
хлористоводородная Форма А	XRPD		кристаллическая
	DSC		эндо 217,2°C, экзо 226,5°C
	TGA		0,9% начало до 200°C 3,2% 200 до 235°C
	ЯМР		в соответствии с образованием соли
хлористоводородная Форма В	XRPD	Фиг. 9	кристаллическая
	DSC		экзо 230,4°C
	TGA	Фиг. 10	1,6% начало до 175°C 5,3% 175 до 230°C
	ЯМР	не показан	в соответствии с образованием соли
малеатная Форма А	XRPD	Фиг. 15	кристаллическая
	DSC		эндо 174,2°C
	TGA	Фиг. 16	0,2% начало до 150°C 8,8% 150 до 185°C

	ЯМР	не показан	в соответствии с образованием соли 1,7 моль кислоты на моль АРІ, возможно 1:1 соль с избытком кислоты или смесь 1:1 и 1:2 АРІ:соль кислоты
тозилатная Форма А	ХRPD		кристаллическая
	DSC		эндо 189,4°C
	TGA		0,7% начало до 225°C
	ЯМР		в соответствии с образованием соли стехиометрия 1:1 АРІ:кислота

6.6 Скрининг солей No. 2

[00410] Партию свободного основания Соединения 1 охарактеризовывали с помощью XRRD, TGA, DSC и DVS. XRPD подтвердила, что оно является аморфным. TGA показал, что до разложения было несколько стадий потери массы при температуре ниже 200°C. Результаты исследования динамической сорбции паров (DVS) показали, что аморфное свободное основание Соединения 1 проявляет относительно высокую гигроскопичность при относительной влажности ниже 75%. Свободное основание медленно и непрерывно впитывало влагу (~6,0% масс.) от сухого состояния до 90% относительной влажности. Во время десорбции содержание воды медленно уменьшалось от относительной влажности 90% до сухого состояния (относительная влажность 0%). Сорбция/десорбция была практически обратимой в течение двух полных циклов.

Соль HCl

[00411] Было проведено несколько экспериментов для поиска кристаллических солей HCl Соединения 1 с применением хлористоводородной кислоты, добавленной к различным растворителям.

[00412] В одном эксперименте 49,2 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл и добавляли 1,0 мл EtOAc. Смесь становилась близкой к прозрачному раствору, затем добавляли 0,8 мл 0,1 н. HCl в EtOAc. Наблюдалась мутная суспензия, и затем добавляли 0,2 мл 0,1 н. HCl в воде. Суспензию помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания. Твердые вещества прилипали к стенке. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD, и было определено, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00413] В одном эксперименте 10,5 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл и добавляли 1 мл EtOAc с последующим добавлением 0,2 мл 0,1 н. HCl в EtOAc. Смесь становилась мутной. Суспензию помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD, и было определено, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00414] В одном эксперименте 16,6 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл и добавляли 1 мл EtOAc с последующим добавлением 0,05 мл воды и 0,345 мл 0,1 н. HCl в EtOAc. Смесь становилась мутной. Суспензию помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания и образования кристаллических агрегатов. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD, и было определено, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00415] В одном эксперименте 25,6 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл и добавляли 1 мл ацетона с последующим добавлением 0,45 мл 0,1 н. раствора HCl в ацетоне, и смесь становилась мутной. Дополнительно добавляли 0,07 мл 0,1 н. HCl в воде. Смесь превратилась в прозрачный раствор. Раствор помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания. Вносили затравочную суспензию и наблюдали выпадение осадка. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD и определили, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00416] В одном эксперименте 26,1 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл, добавляли 1 мл ацетона и 0,07 мл 0,1 н. HCl в воде с последующим добавлением 0,45 мл 0,1 н. HCl в ацетоне. Смесь представляла собой прозрачный раствор. Раствор помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания, и кристаллы росли вокруг стенки виалу, непосредственно над границей раздела жидкость/воздух между стенкой и жидкостью. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD и определили, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00417] В одном эксперименте 44,2 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл, добавляли 2 мл EtOAc с последующим добавлением 0,9 мл 0,1 н. HCl в EtOAc. Смесь становилась мутной. Суспензию помещали в вытяжной шкаф для

медленного выпаривания и формирования кристаллических агрегатов. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD и определили, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1, и дополнительно охарактеризовывали с помощью TGA и DSC. Профиль TGA показал несколько стадий потери массы при нагревании перед разложением: 1,8% ниже 100°C, 2,1% от 100 до 200°C и 1,5% около температуры плавления. Спектр DSC показал широкий эндотермический пик при относительно низкой температуре (<100°C) и небольшой эндотермический пик с начальной и пиковой температурами 204,9°C и 213,0°C, соответственно, обусловленный плавлением твердого вещества, с последующим экзотермическим пиком, вероятно, из-за разложения. Профиль динамической сорбции паров (DVS) показал, что твердое вещество было умеренно гигроскопичным при относительной влажности ниже 90%. Соль HCl медленно и постоянно набирала влагу (~2,9% масс.) от сухого состояния до 90% относительной влажности. Во время десорбции содержание воды медленно снижалось от 90 до 0% относительной влажности в сухом состоянии. Сорбция/десорбция была практически обратимой в течение двух полных циклов. ЯМР показал химические сдвиги в результате образования солей и незначительного содержания остаточных растворителей.

[00418] В одном эксперименте 53,9 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл, добавляли 2 мл EtOAc с последующим добавлением 100 мкл 0,1 н. HCl в воде и 1,0 мл 0,1 н. HCl в EtOAc. Смесь представляла собой липкую суспензию. Суспензию помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания и формирования кристаллических агрегатов. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD и определили, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00419] В одном эксперименте 26,5 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл, добавляли 1 мл ацетона, и затем 0,52 мл 0,1 н. HCl в ацетоне. Смесь оставалась прозрачным раствором. Раствор помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания, и кристаллы росли в растворе и на дне. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD и определили, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00420] В одном эксперименте 26,2 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл, сначала добавляли 1 мл EtOAc, затем добавляли 0,02 мл воды, с последующим добавлением 0,52 мл 0,1 н. HCl в EtOAc. Смесь становилась мутной.

Твердые частицы исследовали с помощью XRPD и определили, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1. После сушки в вакуумной печи при 35°C кристаллическая форма оставалась той же формы.

[00421] В одном эксперименте твердые частицы, полученные в результате нескольких описанных выше экспериментов, помещали вместе в стеклянную вialу объемом 4 мл, и затем добавляли 1 мл воды. Суспензию накрывали и помещали при комнатной температуре для достижения равновесия в течение недели. Твердая форма после суспендирования оставалась Формой А, и затем была охарактеризована с помощью TGA, DSC и DVS. Профиль TGA показал несколько стадий потери массы при нагревании перед разложением, 0,7% ниже 100°C и 3,9% при температуре плавления. Спектр DSC показал широкий эндотермический пик с начальной и пиковой температурами 196,4°C и 212,6°C, соответственно, из-за плавления твердого вещества, за которым следует экзотермический пик, вероятно, из-за разложения. Профиль DVS был аналогичен образцу из более раннего эксперимента (в масштабе 44,2 мг), который был рассмотрен выше.

[00422] В одном эксперименте 26,2 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную вialу объемом 4 мл, добавляли 1 мл МЕК, и затем добавляли 0,02 мл 0,1 н. HCl в воде. Смесь становилась прозрачным раствором, после чего добавляли 0,49 мл 0,105 н. HCl в МЕК. Смесь сразу становилась мутной. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD, и твердый образец также исследовали с помощью TGA и DSC и определили, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00423] В одном эксперименте 26,2 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную вialу объемом 4 мл, добавляли 1 мл МЕК, и затем добавляли 0,49 мл 0,105 н. HCl в МЕК. Смесь становилась прозрачным раствором, и затем добавили 0,02 мл 0,1 н. HCl в воде. Смесь сразу становилась мутной. Твердые частицы исследовали с помощью XRPD, твердый образец также исследовали с помощью TGA и DSC и определили, что они представляют собой кристаллическое вещество, а именно Форму А хлористоводородной соли Соединения 1. Профиль TGA показал несколько стадий потери массы при нагревании перед разложением, 0,8% ниже 100°C и 3,7% около температуры плавления. Спектр DSC показал широкий эндотермический пик с начальной и пиковой температурами 219,7°C и 233,8°C, соответственно, из-за плавления твердого вещества, с последующим экзотермическим пиком, вероятно, из-за разложения.

[00424] В одном эксперименте 1,07 г свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянный химический стакан, добавляли 25 мл EtOAc с последующим добавлением 20 мл 0,1 н. HCl в EtOAc. Смесь была мутной. Суспензию помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания. Исходное твердое вещество являлось аморфным по данным XRPD, его суспендировали в течение еще часа, и вещество становилось кристаллической Формой А хлористоводородной соли Соединения 1. Образец высушивали в вакуумной печи в течение ночи, затем повторно суспендировали в воде, и конечный продукт представлял собой Форму А хлористоводородной соли Соединения 1.

[00425] В одном эксперименте 0,455 г свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянный химический стакан, добавляли 5 мл MEK с последующим добавлением 9,0 мл 0,1 н. HCl в MEK. Смесь была мутной. Суспензию помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания. Исходное твердое вещество представляло собой кристаллическую Форму А по данным XRPD.

[00426] Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, изменение начальной и пиковой температуры плавления, наблюдаемое для Формы А в этих экспериментах, обусловлено такими факторами, как кристалличность, кристаллические дефекты и степень содержания аморфных частиц.

Соль 2XHCl

[00427] В одном эксперименте 45,5 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную вialу объемом 4 мл и добавляли 0,9 мл ацетона. Смесь становилась прозрачной, и затем вводили 1,8 мл 0,1 н. HCl в ацетоне. Смесь оставалась прозрачным раствором. Раствор помещали в вытяжной шкаф для медленного выпаривания, и кристаллы росли в растворе и на дне. XRPD (Фиг. 21) твердого вещества, полученного в этом эксперименте, отличалась по форме от монохлористоводородной соли Формы А, и обозначалась как Форма С хлористоводородной соли Соединения 1. Твердое вещество также демонстрировало другой профиль TGA, DSC и DVS. Профиль TGA показал несколько стадий потери массы при нагревании перед разложением: 3,8% ниже 100°C и еще 4,0% от 100 до 200°C. Спектр DSC показал широкий эндотермический эффект при относительно низкой температуре (<125°C) и еще один эндотермический пик с начальной и пиковой температурами 138,0°C и 151,6°C, соответственно, обусловленный плавлением твердого вещества, с последующим экзотермическим пиком, вероятно, из-за разложения. Профиль динамической сорбции паров (DVS) показал, что твердое вещество было очень гигроскопичным при относительной

влажности ниже 90%. Твердый образец медленно и постоянно набирал влагу (~8,0% масс.) от сухого состояния до 80% относительной влажности, с последующим быстрым увеличением (~6,7%) от 80% до 90% относительной влажности. Во время десорбции содержание воды быстро уменьшалось (~7,0%) с 90 до 80% относительной влажности, и затем постепенно высвобождалось оставшееся количество воды, в то время как относительная влажность уменьшалась до сухого состояния (0% относительной влажности).

Безилатная соль

[00428] В одном эксперименте 24,3 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл и добавляли 1 мл МЕК. Смесь становилась прозрачным раствором, и добавляли 0,5 мл 0,1 н. бензолсульфоновой кислоты в МЕК. Сразу образовывался осадок. Кристаллическое вещество было обнаружено под микроскопом, и его форма подтверждена с помощью XRPD, а именно Форма А безилатной соли Соединения 1.

[00429] В одном эксперименте 255,3 мг свободного основания Соединения 1 навешивали в стеклянную виалу объемом 4 мл и добавляли 5 мл ацетона. Смесь превратилась в прозрачный раствор, в который затем добавляли 5,0 мл 0,1 н. бензолсульфоновой кислоты в МЕК. Сразу образовывался осадок. Кристаллическое вещество было обнаружено под микроскопом и подтверждено с помощью XRPD (**Фиг. 17**). Твердое вещество также было охарактеризовано с помощью термического анализа с применением как TGA, так и DSC. Профиль TGA (**Фиг. 18**) показал очень незначительную потерю массы (0,25%) при нагревании до 150°C. Спектр DSC (**Фиг. 19**) показал эндотермический пик с начальной и пиковой температурами 164,5°C и 175,4°C, соответственно, обусловленный плавлением твердого вещества.

6.7 Получение и скрининг полиморфизма хлористоводородной соли Соединения 1

[00430] Хлористоводородную соль Соединения 1 получали из свободного основания Соединения 1 в трех экспериментах. Первоначально были проведены два небольших (0,1 г) эксперимента (суспендирование в ацетоне в течение 1 дня и суспендирование в THF в течение 1 дня). Было подтверждено, что вещества из обоих экспериментов представляют собой полиморфную форму хлористоводородной соли Формы А. Для определения стехиометрии оба образца были протестированы на содержание углерода, водорода, азота и хлорида. Элементные данные (не показаны) согласуются с соотношением 1:1 API:соль кислоты. Затем получали хлористоводородную соль в масштабе 10 г (суспендирование в ацетоне в течение 2

дней) и дополнительно охарактеризовывали. Данные характеристики приведены в следующей таблице.

Таблица 12. Характеристика соли HCl Соединения 1 в крупном масштабе

ХRPD	Фиг. 5				
Результат ХRPD	Форма А, соль HCl				
DSC/TGA	Фиг. 6				
Результат DSC	эндо 217,7°C, экзо 227,0°C				
Результат TGA	1,5% начало до 200°C 2,7% 200 до 230°C				
Результат ЯМР	в соответствии со структурой				
Результат элементного анализа	—	%C	%H	%N	%Cl
	theo ^a	58,8	5,5	12,3	6,2
	результат	57,9	5,4	11,8	5,8

^a теоретические значения для соли 1:1

[00431] Твердую соль HCl Соединения 1 смешивали с различными растворителями при различных условиях для получения полиморфов. Результаты приведены в следующей таблице. В этом исследовании был идентифицирован только один полиморф (Форма А хлористоводородной соли Соединения 1).

Таблица 13. Скрининг полиморфизма хлористоводородной соли Соединения 1

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма ХRPD ^b
охлаждение	DMAc	200°C → -15°C; E	A
	DMSO	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		ACN AS, 60°C → -15°C; E	NC
		анизол AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		EtOH AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		IPAc AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		MTBE AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
		THF AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
	MeOH	65°C → -15°C; E	A
	NMP	165°C → -15°C; E	A + NC
	вода	100°C → -15°C; E	NC
ACN/вода (95/5)	100°C → -15°C; E	A	
THF/вода (95/5)	100°C → -15°C	A	

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
выпаривание	DMAc	открытая виала, RT	A (LC)
	DMSO	открытая виала, RT	A
	MeOH	открытая виала, RT	A
	NMP	открытая виала, RT	A
	вода	открытая виала, RT	A
	ACN/вода (95/5)	открытая виала, RT	A
	THF/вода (95/5)	открытая виала, RT	NC
осаждение	DMAc	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		DCM AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		THF AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	A
	MeOH	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		DCM AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E	A
		Et ₂ O AS, 60°C → -15°C; E	A
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	A
	NMP	ацетон AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	A + NC
		ACN AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	A + NC
		DCM AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	A + NC
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		THF AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	NC
	вода	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
		THF AS, 60°C → -15°C; E	NC
	ACN/вода (95/5)	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	A
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	A
		THF AS, 60°C → -15°C; E	A
	суспендирование	ацетон	RT, 7 дней
50°C, 2 дня			A
ацетонитрил		RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
анизол		RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A

Способ	Растворитель	Условия ^а	Дифрактограмма XRPD ^б
	DCM	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	DMAc	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	EtOH	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	EtOAc	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	этилформиат	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	изопропилацетат	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	MeOH	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	MEK	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	MTBE	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	2-MeTHF	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	нитрометан	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	NMP	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	2-пропанол	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	тетрагидрофуран	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	толуол	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
вода	RT, 7 дней	A	
	50°C, 2 дня	A	
ацетон/вода (95/5)	RT, 7 дней	A	
	50°C, 2 дня	A	
ACN/вода (95/5)	RT, 7 дней	A	
	50°C, 2 дня	A	
2-PrOH/вода (95/5)	RT, 7 дней	A	
	50°C, 2 дня	A	
THF/вода (95/5)	RT, 7 дней	A	

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
		50°C, 2 дня	A
нагрев/ относительная влажность	водяной пар	RT, 59% RH	A
		RT, 75% RH	A
		RT, 97% RH	A
		40°C, 75% RH	A
	отсутствует	RT, 0% RH	A

a. AS = антирастворитель; NC = кристаллизация отсутствует; RH = относительная влажность; RT = комнатная температура; E = выпаривание

b. NC = некристаллический; pks = пики; A, B, etc. = форма.

6.8 Получение и скрининг полиморфизма фумаратной соли Соединения 1

[00432] В одном исследовании фумаратная соль Формы А Соединения 1 была получена в результате эксперимента по осаждению с применением ацетона и гексана. Твердые вещества кристаллизовались в течение 5 часов, и их оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 дней.

[00433] В другом исследовании фумаратную соль Соединения 1 получали из свободного основания Соединения 1 в нескольких экспериментах. Первоначально было проведено несколько экспериментов в малом масштабе. Слабокристаллическое вещество получали из суспензий, полученных при температуре окружающей среды (в масштабе 250 мг, суспендирование в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1 дня, или суспендирование в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 6 дней). Высококристаллическое вещество получали при повышении температуры суспендирования, и было подтверждено, что вещество представляет собой полиморфную форму фумаратной соли Формы А (в масштабе 30 мг, суспендирование в ацетонитриле при 50°C в течение 1 дня). Эксперимент повторяли в большем масштабе (масса 3,2 г, суспендирование в ацетонитриле при 50°C в течение 3 дней), и полученное вещество дополнительно охарактеризовывали. Данные характеристики приведены в следующей таблице.

Таблица 14. Характеристика фумаратной соли Соединения 1 в крупном масштабе

XRPD	Фиг. 11
Результат XRPD	фумаратная Форма А
DSC/TGA	Фиг. 12
Результат DSC	эндо 198,3°C
Результат TGA	0,5% начало до 150°C 7,9% 150 до 205°C

Результат ЯМР	в соответствии со структурой 1:2 API: соль кислоты
---------------	-------------------------------------------------------

[00434] Твердую фумаратную соль Соединения 1 смешивали с различными растворителями при различных условиях для получения полиморфов. Результаты приведены в следующей таблице. В этом исследовании был идентифицирован только один полиморф (Форма А фумаратной соли Соединения 1).

Таблица 15. Скрининг полиморфизма фумаратной соли Соединения 1

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
охлаждение	DMSO	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		ACN AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		анизол AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		EtOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		IPAc AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		MTBE AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		2-MeTHF AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
	MeOH	65°C → -15°C; E	A (LC)
	THF	65°C → -15°C; E	NC + pks
	вода	100°C → -15°C; E	NC
	ацетон/вода (95/5)	100°C → -15°C; E	NC
ACN/вода (95/5)	100°C → -15°C; E	NC + pks	
THF/вода (95/5)	100°C → -15°C; E	NC + pks	
выпаривание	DMAc	открытая виала, RT	NC
	DMSO	открытая виала, RT	NC + pks
	MeOH	открытая виала, RT	NC
	NMP	открытая виала, RT	NC
	THF	открытая виала, RT	NC + pk
	вода	открытая виала, RT	NC + pk
	ацетон/вода (95/5)	открытая виала, RT	NC + pk
	ACN/вода (95/5)	открытая виала, RT	NC + pk
	2-PrOH/вода (95/5)	открытая виала, RT	NC + pk
	THF/вода (95/5)	открытая виала, RT	NC + pk
осаждение	DMAc	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC
		DCM AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
		MTBE AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
	MeOH	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
		DCM AS, 60°C → -15°C; E	NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E	NC + pk
		Et ₂ O AS, 60°C → -15°C; E	NC
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
	NMP	ацетон AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	NC + pks
		ACN AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	NC + pks
		DCM AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	NC + pks
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	NC + pks
		MTBE AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	NC + pks
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
	вода	2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
	THF/вода (95/5)	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC + pk
2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E		NC + pk	
суспендирование	ацетон	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	ацетонитрил	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	анизол	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	DCM	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	EtOH	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	EtOAc	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	этилформиат	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	изопропилацетат	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	MeOH	RT, 7 дней	A

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
	МЕК	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
	MTBE	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
	2-МеТНФ	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	NC + pk
	нитрометан	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
	2-пропанол	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
	тетрагидрофуран	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
	толуол	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
	вода	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
	ацетон/вода (95/5)	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
	ACN/вода (95/5)	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
2-PrOH/вода (95/5)	50°C, 2 дня	A	
	RT, 7 дней	A	
ТНФ/вода (95/5)	50°C, 2 дня	A (LC)	
	RT, 7 дней	A	
Нагревание/ относительная влажность	водяной пар	RT, 59% RH	A
		RT, 75% RH	A
		RT, 97% RH	A
		40°C, 75% RH	A
	отсутствует	RT, 0% RH	A

a. AS = антирастворитель; E = выпаривание; NC = кристаллизация отсутствует; RH = относительная влажность; RT = комнатная температура.

b. NC = некристаллический; pks = пики; A, B, etc. = форма.

6.9 Получение и скрининг полиморфизма тозилатной соли Соединения 1

[00435] В одном исследовании тозилатную соль Формы А Соединения 1 получали в результате эксперимента по осаждению с применением ацетона и гексана. Твердые вещества

кристаллизовались в течение 5 часов, и их оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 дней.

[00436] В другом исследовании тозилатную соль Соединения 1 получали из свободного основания Соединения 1 в нескольких экспериментах. Первоначально был проведен один небольшой эксперимент (в масштабе 250 мг, суспендирование в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1 дня). Было подтверждено, что вещество представляет собой тозилатную соль полиморфной Формы А. Эксперимент повторяли в большем масштабе (3,4 г, суспендирование в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 3 дней), и полученное вещество дополнительно охарактеризовывали. Данные характеристики приведены в следующей таблице.

Таблица 16. Характеристика тозилатной соли Соединения 1 в крупном масштабе

XRPD	Фиг. 13
Результат XRPD	тозилатная Форма А
DSC/TGA	Фиг. 14
Результат DSC	эндо 188,8°C
Результат TGA	1,0% начало до 200°C
Результат ЯМР	в соответствии со структурой 1:1 API: соль кислоты

[00437] Твердую тозилатную соль Соединения 1 смешивали с различными растворителями при различных условиях для получения полиморфов. Результаты представлены в следующей таблице. В этом исследовании были идентифицированы два полиморфа: Форма А тозилатной соли Соединения 1 (такая же форма из скрининга солей No. 1) и новая Форма D тозилатной соли Соединения 1. Форма D была получена только в одном эксперименте в виде смеси с некристаллическим веществом. График наложения тозилатных солей полиморфных Форм А, В, С и D показан на **Фиг. 22**.

Таблица 17. Скрининг полиморфизма тозилатной соли Соединения 1

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
охлаждение	ACN	80°C → -15°C; E	A
	DCM	40°C → -15°C; E	A
		ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC
		анизол AS, 60°C → -15°C; E	NC
		EtOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C	NC

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
	DMSO	этилформиат AS, 60°C → -15°C	NC
		изопропилацетат AS, 60°C → -15°C	NC
		MTBE AS, 60°C → -15°C	NC
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C	NC
		THF AS, 60°C → -15°C	NC
		толуол AS, 60°C → -15°C	NC
	MeOH	65°C → -15°C; E	NC
	нитрометан	100°C → -15°C; E	A
	вода	100°C → -15°C; E	A
	ацетон/вода (95/5)	100°C → -15°C; E	NC
выпаривание	ACN	открытая виала, RT	A + NC
	DCM	открытая виала, RT	NC + pks
			NC + pk
			NC
	DMAc	открытая виала, RT	NC
	DMSO	открытая виала, RT	NC
	MeOH	открытая виала, RT	NC
	нитрометан	открытая виала, RT	NC
	NMP	открытая виала, RT	NC
	вода	открытая виала, RT	NC + pks
	ацетон/вода (95/5)	открытая виала, RT	NC
ACN/вода (95/5)	открытая виала, RT	NC	
THF/вода (95/5)	открытая виала, RT	NC	
осаждение	DMAc	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC
		анизол AS, 60°C → -15°C; E	D + NC
		образец выше, под нагрузкой, 80°C, 2 дня	D + NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E	NC
		MTBE AS, 60°C → -15°C	NC
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	NC
	MeOH	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E	A
		Et ₂ O AS, 60°C → -15°C; E	A (LC)
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	NC
	нитрометан	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC
		Et ₂ O AS, 60°C → -15°C; E	NC

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
	NMP	ацетон AS, 60°C → -15°C; E	NC
		ACN AS, 60°C → -15°C; E	NC
		EtOAc AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	NC + pk
		MTBE AS, 60°C → -15°C; E. растирали с Et ₂ O	NC + pk
		2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC
		толуол AS, 60°C → -15°C; E	NC
	вода	2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	NC + pks
	ACN/вода (95/5)	2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	A
	THF/вода (95/5)	2-PrOH AS, 60°C → -15°C; E	A + NC
суспендирование	ацетон	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	ацетонитрил	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	анизол	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	DCM	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	EtOH	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	EtOAc	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	этилформиат	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	изопропилацетат	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	MeOH	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	MEK	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	MTBE	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	2-MeTHF	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
нитрометан	RT, 7 дней	A	
	50°C, 2 дня	A	
2-пропанол	RT, 7 дней	A	

Способ	Растворитель	Условия ^a	Дифрактограмма XRPD ^b
	тетрагидрофуран	50°C, 2 дня	A
		RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	толуол	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	вода	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	ацетон/вода (95/5)	RT, 7 дней	A
		50°C, 2 дня	A
	2-PrOH/вода (95/5)	RT, 7 дней	NC + pks
50°C, 2 дня		A	
нагревание/ относительная влажность	водяной пар	RT, 59% RH	A
		RT, 75% RH	A
		RT, 97% RH	A
		40°C, 75% RH	A
	отсутствует	RT, 0% RH	A

a. AS = антирастворитель; NC = кристаллизация отсутствует; RH = относительная влажность; RT = комнатная температура; E = выпаривание.

b. NC = некристаллический; pks = пики; A, B, etc. = форма.

6.10 Оценка Формы

(a) Оценка Формы А хлористоводородной соли Соединения 1

[00438] *Гигроскопичность:* Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 охарактеризовывали с помощью DVS (Фиг. 7). Форма А впитывала воду, начиная с очень низкой влажности. Сорбция воды продолжала происходить при всех значениях влажности непрерывно (почти линейно) при поглощении около 3,0% масс./масс., что соответствует около 1 моль воды. Адсорбированная вода выделялась на этапе десорбции с небольшим гистерезисом, наблюдаемым в фазе сушки. Твердая форма сохранялась как Форма А после DVS.

[00439] *Чувствительность к действию силы сдвига:* Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 сжимали под давлением 700 и 1100 фунтов в течение 1 минуты и анализировали с помощью XRPD. Твердая форма сохранялась прежней, с чуть более широкими дифракционными пиками.

[00440] *Стабильность в твердом состоянии:* Стабильность в твердом состоянии Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 оценивали с применением Программы оценки стабильности с ускоренной деградацией (ASAP). Применялись условия хранения с

принудительной деградацией при температуре 60-80°C и относительной влажности 0-80% в течение до 2 недель. Также было проведено исследование стрессового воздействия света в условиях 2-кратного ICH в твердом состоянии. Твердые образцы анализировали как на химическую, так и на хиральную стабильность. В конце исследования кристаллическая форма соединения была подтверждена XRPD. Никаких изменений кристаллической формы не наблюдалось в самых жестких условиях 80°C/70% относительной влажности через 10 дней по сравнению с контролем. Результаты исследований стабильности приведены в следующей таблице.

Таблица 18. Стабильность Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 в твердом состоянии при различных условиях хранения

Наименование образца	Временная точка (дни)	Темп. (°C)	RH (%)	Чистота ЖХ (%)	R-изомер % площади
Контроль нагревания/ относительной влажности	NA	NA	NA	98,44	1,26
60°C, 50% RH, 7 дней	7	60,01	49,01	98,51	1,26
60°C, 50% RH, 14 дней	14	60,01	49,01	98,47	1,28
70°C, 20% RH, 7 дней	7	70,17	19,08	98,28	1,26
70°C, 20% RH, 14 дней	14	70,17	19,08	98,50	1,26
70°C, 75% RH, 7 дней	7	70,09	75,67	98,48	1,34
70°C, 75% RH, 14 дней	14	70,09	75,67	98,24	1,49
80°C, 0% RH, 7 дней	7	80,19	0,15	91,18	1,27
80°C, 0% RH, 14 дней	14	80,19	0,15	86,98	1,28
80°C, 40% RH, 7 дней	7	79,84	41,16	98,32	1,27
80°C, 40% RH, 14 дней	14	79,84	41,16	98,29	1,30
80°C, 70% RH, 7 дней	7	79,56	69,13	98,43	1,36
80°C, 70% RH, 14 дней	14	79,56	69,13	98,21	1,45
Контроль фотостресса	NA	NA	NA	98,45	1,27
Фотостресс 2x ICH	NA	NA	NA	94,80	1,17

[00441] Никаких существенных изменений (<5%) в анализе не наблюдалось, за исключением условий 80°C/0% относительной влажности через 1 неделю и 2 недели. Потеря анализа при 80°C/0% RH была связана с ростом продукта разложения с молекулярной массой, соответствующей свободному основанию + HCl. Хлористоводородная соль Соединения 1 оставалась стабильной по отношению к продуктам анализа и разложения при других условиях. Изменения в анализе по условиям фотостабильности составили <4%. Кроме того,

не наблюдалось значительного изменения хиральной чистоты во всех условиях с максимальным изменением 0,2% в условиях высокой влажности. Эти результаты стабильности ASAP подтвердили, что Форма А хлористоводородной соли Соединения 1 может считаться стабильной.

[00442] *Габитус кристалла*: SEM-изображение Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 показало небольшие стержневые первичные частицы, а также агломераты (Фиг. 8).

[00443] *Долгосрочная стабильность в твердом состоянии*: Форму А хлористоводородной соли Соединения 1 (упакованную в двойные пакеты из полиэтилена низкой плотности (LDPE) в контейнере из полиэтилена высокой плотности (HDPE)) хранили до 3 месяцев при условиях хранения 25°C/60% RH, 30°C/65% RH и 40°C/75% RH. Данные стабильности, приведенные в таблице ниже, демонстрируют стабильность Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 при хранении в условиях 25°C/60% RH, 30°C/65% RH и 40°C/75% RH в течение 3 месяцев. Вследствие этого, предполагается период повторных испытаний 12 месяцев при хранении при температуре 25°C или ниже.

Таблица 19. Результаты стабильности для Формы А хлористоводородной соли Соединения 1 в двойных пакетах LDPE в контейнере HDPE

25°C/60% RH	0 месяцев	1 месяц	3 месяца
Внешний вид ¹	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Твердые формы (XRPD) ²	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Хроматографическая чистота (%)	98,6	98,5	98,5
Хиральная чистота (%)	96,0	95,7	95,7
Вода (%)	1,4	1,7	1,9
Сумма родственных примесей (%)	1,41	1,50	1,55
30°C/65% RH	0 месяцев	1 месяц	3 месяца
Внешний вид ¹	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Твердые формы (XRPD) ²	NT	NT	NT
Хроматографическая чистота (%)	98,6	98,4	98,4
Хиральная чистота (%)	96,0	94,5	95,8
Вода (%)	1,4	1,9	2,0
Сумма родственных примесей (%)	1,41	1,56	1,63
40°C/75% RH	0 месяцев	1 месяц	3 месяца
Внешний вид ¹	Соответствует	Соответствует	Соответствует
Твердые формы (XRPD) ²	Соответствует	Соответствует	Соответствует

Хроматографическая чистота (%)	98,6	98,5	98,4
Хиральная чистота (%)	96,0	96,0	96,1
Вода (%)	1,4	1,8	2,0
Сумма родственных примесей (%)	1,41	1,52	1,60

1. Желтый порошок
2. В соответствии с Формой А

(b) Оценка других форм Соединения 1

[00444] Стабильность аморфного свободного основания Соединения 1 в твердом состоянии, тозилата Формы А, безилата Формы А и фумарата Формы А (а также HCl соли Формы А) оценивали при хранении в стресс-условиях. Твердые образцы анализировали как на химическую, так и на хиральную стабильность. В конце исследования кристаллическая форма Соединения 1 была подтверждена с помощью XRPD. Результаты исследований стабильности приведены в следующей таблице.

Таблица 20. Стабильность свободного основания и солевых форм в твердом состоянии

Условия	Свободное основание			Безилат		
	Физическая	Химическая (%)	Хиральная (%)	Физическая	Химическая (%)	Хиральная (%)
Окружающая среда		98,95	99,16	Стабилен	98,64	98,70
40°C		98,44	99,03	Стабилен	98,56	98,71
40°C/80% RH		98,56	99,02	Нестабилен	97,69	98,66
60°C	Нестабильно	95,80	98,69	Стабилен	98,58	98,62
60°C/75% RH	Нестабильно	98,10	83,04	Нестабилен	96,77	96,36
70°C	Нестабильно	85,68	95,57	Стабилен	97,76	98,64
70°C/80% RH	Нестабильно	93,29	52,01	Нестабилен	96,93	95,11
Условия	Тозилат			Фумарат		
	Физическая	Химическая (%)	Хиральная (%)	Физическая	Химическая (%)	Хиральная 1 (%)
Окружающая среда		99,19	98,49		98,77	95,82
40°C	Стабилен	99,18	98,52	Стабилен	98,64	95,39
40°C/80% RH	Стабилен	98,84	98,48	Стабилен	98,69	94,55
60°C	Стабилен	99,01	98,46	Стабилен	97,43	95,54
60°C/75% RH	Стабилен	96,76	98,10	Стабилен	98,19	93,14
70°C	Стабилен	98,58	98,43	Стабилен	95,94	95,11
70°C/80% RH	Стабилен	95,73	97,64	Стабилен	93,79	91,52
Условия	HCl соль					

	Физическая	Химическая (%)	Хиральная (%)			
Окружающая среда		99,08	99,26			
40°C	Стабилен	99,13	99,29			
40°C/80% RH	Стабилен	99,56	99,22			
60°C	Стабилен	99,35	99,02			
60°C/75% RH	Стабилен	99,56	98,70			
70°C	Стабилен	99,32	99,13			
70°C/80% RH	Стабилен	99,43	98,91			

[00445] Растворимость аморфного свободного основания Соединения 1, HCl Формы А, fumarата Формы А и тозилата Формы А оценивали в нескольких растворителях. Эксперименты проводили путем добавления испытуемого растворителя аликвотами к навескам твердого вещества. О том, произошло ли растворение, решали визуально после добавления каждой аликвоты растворителя. Показатели растворимости рассчитывали путем деления общего количества растворителя, применяемого для растворения образца, на массу образца. Фактическая растворимость может быть больше расчетной из-за применения слишком больших аликвот растворителя или из-за низкой скорости растворения. Показатель растворимости выражается как «меньше чем», если растворение не произошло во время эксперимента. Показатель растворимости выражается как «больше, чем или равно», если растворение произошло при добавлении первой аликвоты растворителя. Результаты приведены в следующей таблице.

Таблица 21. Расчетная растворимость свободного основания и солевых форм

Растворитель	Свободное основание	Соль HCl	Фумарат	Тозилат
	Растворимость (мг/мл)	Растворимость (мг/мл)	Растворимость (мг/мл)	Растворимость (мг/мл)
ацетон	52	<1	<1	<1
ацетонитрил	33	<1	<1	1
анизол	26	<1	<1	<1
дихлорметан	59	<1	<1	1
диметилацетамид	34	1	23	30
диметилсульфоксид	N/T	38	36	34
этанол	1	<1	<1	<1
этилацетат	33	<1	<1	<1
этилформиат	30	<1	<1	<1

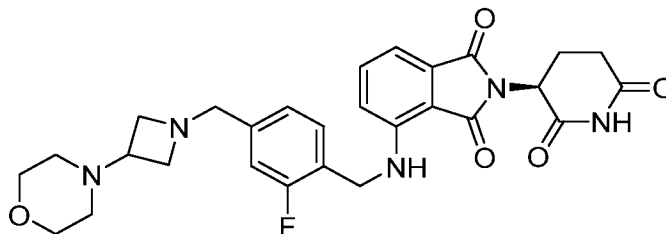
Растворитель	Свободное основание	Соль HCl	Фумарат	Тозилат
	Растворимость (мг/мл)	Растворимость (мг/мл)	Растворимость (мг/мл)	Растворимость (мг/мл)
изопропилацетат	6	<1	<1	<1
метанол	2	2	3	3
метилэтилкетон	29	<1	<1	<1
метил трет-бутиловый эфир	<1	<1	<1	<1
2-метил-тетрагидрофуран	30	<1	<1	<1
нитрометан	34	<1	<1	4
N-метилпирролидон	31	1	17	17
2-пропанол	<1	<1	<1	<1
тетрагидрофуран	28	<1	1	<1
толуол	3	<1	<1	<1
вода	<1	2	2	2
95:5 ацетон/вода	31	<1	2	3
95:5 ACN/вода	27	3	2	17
95:5 2-PrOH/вода	2	<1	1	<1
95:5 THF/вода	20	1	8	16

[00446] Варианты осуществления, представленные в настоящем документе, не должны ограничиваться по объему конкретными вариантами осуществления, представленными в примерах, которые предназначены для иллюстрации нескольких аспектов представленных вариантов осуществления, и любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными, охватываются настоящим раскрытием. Действительно, различные модификации вариантов осуществления, представленных в настоящем документе, в дополнение к тем, которые показаны и описаны здесь, станут очевидными для специалистов в данной области техники, и как предполагается, входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

[00447] Был процитирован ряд ссылок, описание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма, содержащая Соединение 1:

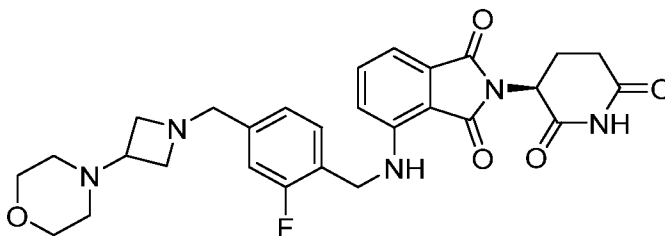


1

2. Твердая форма по п. 1, содержащая свободное основание Соединения 1.
3. Твердая форма по п. 2, которая представляет собой Форму А свободного основания Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 4,5, 15,3 и 18,1° 2 θ .
4. Твердая форма по п. 3, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 13,3 и 15,9° 2 θ .
5. Твердая форма по п. 4, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,1 и 20,9° 2 θ .
6. Твердая форма по п. 3, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 1**.
7. Твердая форма по п. 2, которая представляет собой Форму В свободного основания Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 4,8, 9,6 и 14,9° 2 θ .
8. Твердая форма по п. 7, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 18,7 и 22,1° 2 θ .
9. Твердая форма по п. 8, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 20,7 и 21,4° 2 θ .
10. Твердая форма по п. 7, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 3**.
11. Твердая форма по п. 1, содержащая хлористоводородную соль Соединения 1.
12. Твердая форма по п. 11, которая представляет собой Форму А хлористоводородной соли Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 15,1, 16,3 и 20,7° 2 θ .

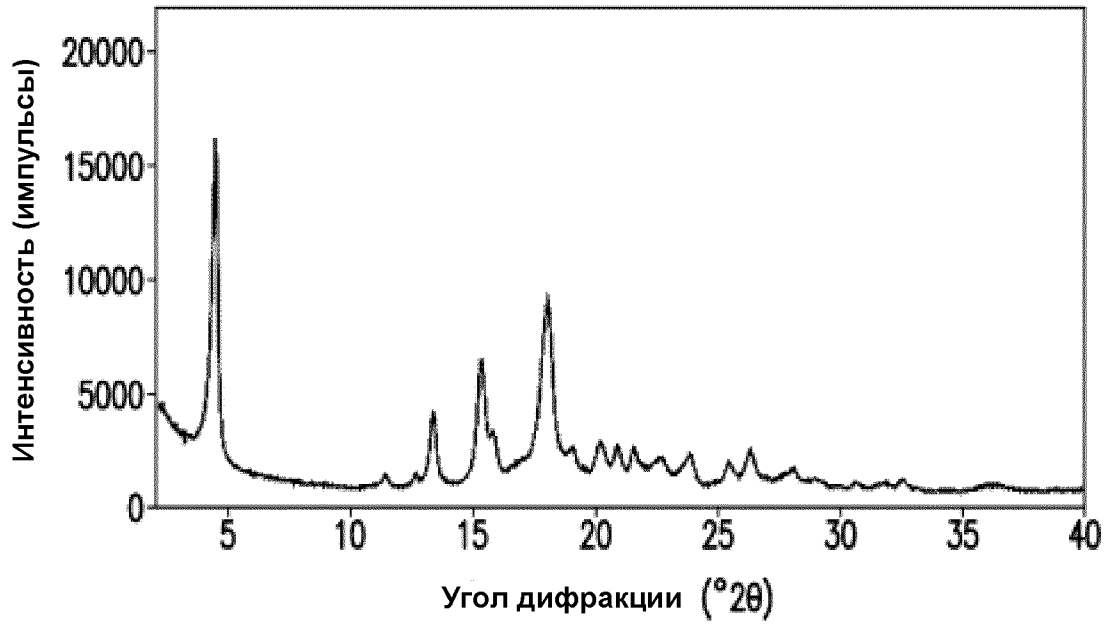
13. Твердая форма по п. 12, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около $7,8$ и $22,4^\circ 2\theta$.
14. Твердая форма по п. 13, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около $18,2$, $18,9$ и $24,8^\circ 2\theta$.
15. Твердая форма по п. 12, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 5**.
16. Твердая форма по п. 11, которая представляет собой Форму В хлористоводородной соли Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около $17,5$, $21,6$ и $24,8^\circ 2\theta$.
17. Твердая форма по п. 16, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около $21,1$ и $27,0^\circ 2\theta$.
18. Твердая форма по п. 17, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около $14,6$, $17,2$ и $20,3^\circ 2\theta$.
19. Твердая форма по п. 16, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 9**.
20. Твердая форма по п. 1, содержащая фумаратную соль Соединения 1.
21. Твердая форма по п. 20, которая представляет собой Форму А фумаратной соли Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около $22,3$, $23,2$ и $23,4^\circ 2\theta$.
22. Твердая форма по п. 21, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около $17,9$ и $25,8^\circ 2\theta$.
23. Твердая форма по п. 22, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около $11,7$ и $18,3^\circ 2\theta$.
24. Твердая форма по п. 21, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 11**.
25. Твердая форма по п. 1, содержащая тозилатную соль Соединения 1.
26. Твердая форма по п. 25, которая представляет собой Форму А тозилатной соли Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около $17,6$, $18,0$ и $23,8^\circ 2\theta$.
27. Твердая форма по п. 26, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около $15,7$ и $20,6^\circ 2\theta$.

28. Твердая форма по п. 27, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 24,7 и 25,0° 2 θ .
29. Твердая форма по п. 26, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 13**.
30. Твердая форма по п. 1, содержащая малеатную соль Соединения 1.
31. Твердая форма по п. 30, которая представляет собой Форму А малеатной соли Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 17,6, 24,4 и 26,9° 2 θ .
32. Твердая форма по п. 31, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 18,0, 18,4 и 19,3° 2 θ .
33. Твердая форма по п. 32, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 19,8 и 24,0° 2 θ .
34. Твердая форма по п. 31, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 15**.
35. Твердая форма по п. 1, содержащая безилатную соль Соединения 1.
36. Твердая форма по п. 35, которая представляет собой Форму А безилатной соли Соединения 1, характеризующаяся дифрактограммой XRPD, содержащей пики при около 17,9, 18,3 и 23,8° 2 θ .
37. Твердая форма по п. 36, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 15,7 и 16,2° 2 θ .
38. Твердая форма по п. 37, где дифрактограмма XRPD дополнительно содержит пики при около 8,5 и 16,5° 2 θ .
39. Твердая форма по п. 36, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, соответствующей дифрактограмме XRPD, представленной на **Фиг. 17**.
40. Соль Соединения 1:



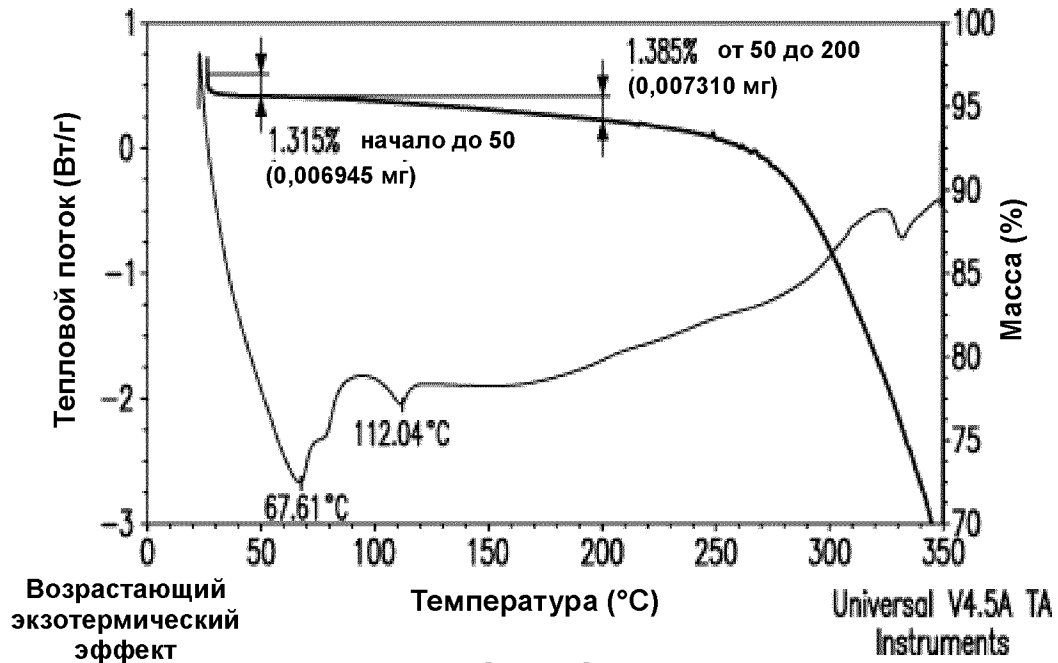
41. Соль по п. 40, которая представляет собой хлористоводородную соль, фумаратную соль, тозилатную соль, малеатную соль или безилатную соль.
42. Соль по п. 40 или 41, которая представляет собой кристаллическую соль.
43. Фармацевтическая композиция, содержащая твердую форму по любому из п.п. 1-39 или соль по любому из п.п. 40-42 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.
44. Способ лечения гематологического злокачественного новообразования, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы по любому из п.п. 1-39 или соли по любому из п.п. 40-42.
45. Способ по п. 44, где гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), Т-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому маргинальной зоны (MZL) или миелодиспластические синдромы (MDS).
46. Твердая форма по любому из п.п. 1-39 или соль по любому из п.п. 40-42 для применения в способе лечения гематологического злокачественного новообразования, где способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества твердой формы или соли.
47. Твердая форма или соль для применения по п. 46, где гематологическое злокачественное новообразование представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML), острый лимфобластный лейкоз (ALL), множественную миелому (MM), неходжкинскую лимфому (NHL), диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому Ходжкина (HL), Т-клеточную лимфому (TCL), лимфому Беркитта (BL), хронический лимфоцитарный лейкоз/мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (CLL/SLL), лимфому маргинальной зоны (MZL) или миелодиспластические синдромы (MDS).

XRPD Формы А свободного основания Соединения 1



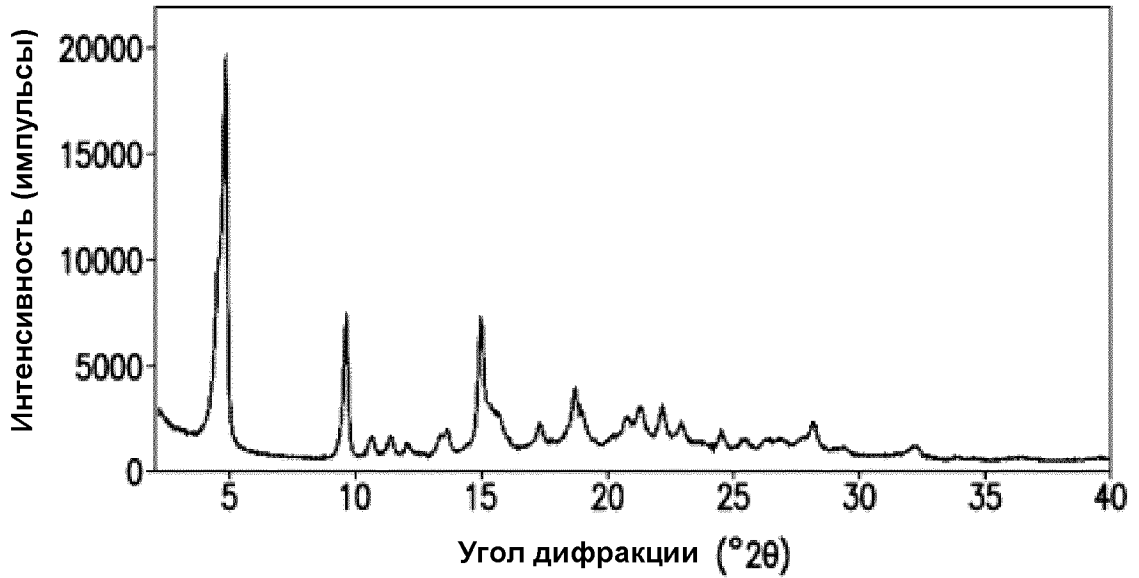
Фиг. 1

TGA и DSC Формы А свободного основания Соединения 1



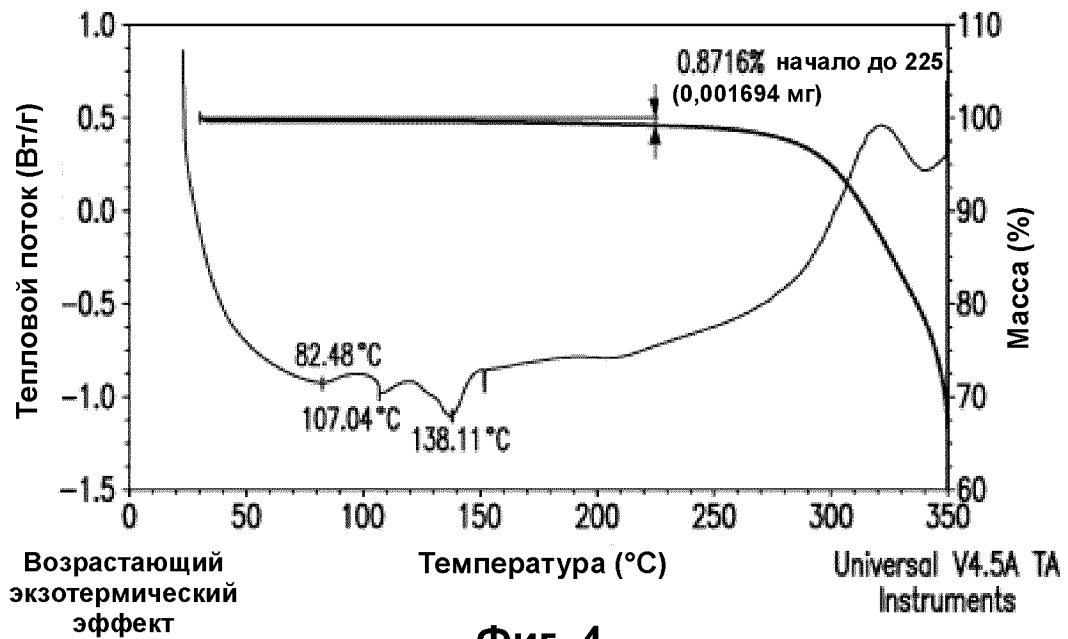
Фиг. 2

XRPD Формы В свободного основания Соединения 1



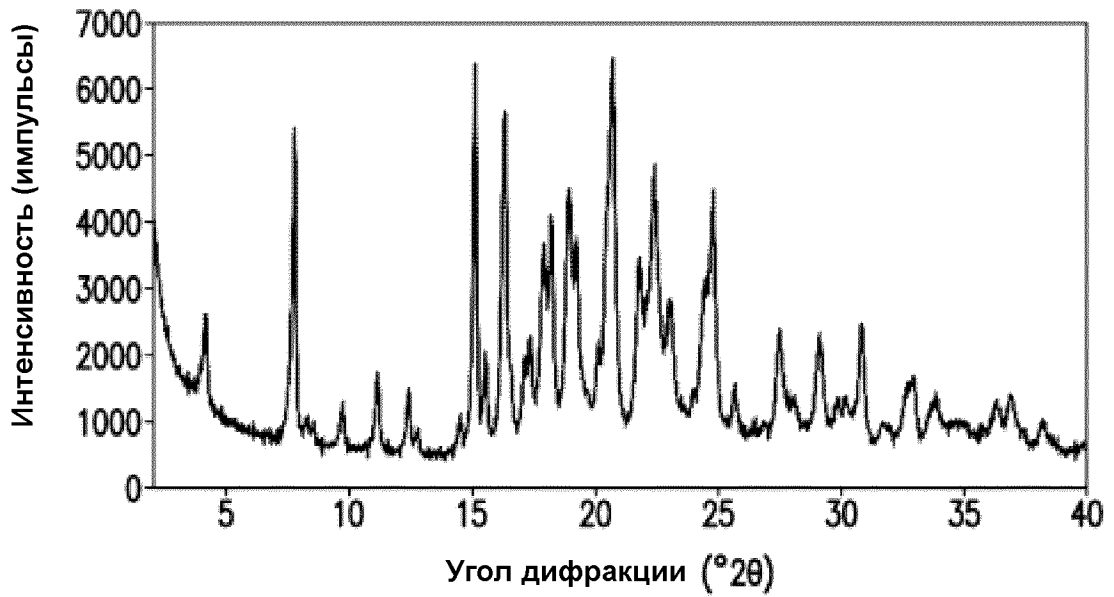
Фиг. 3

TGA и DSC Формы В свободного основания Соединения 1



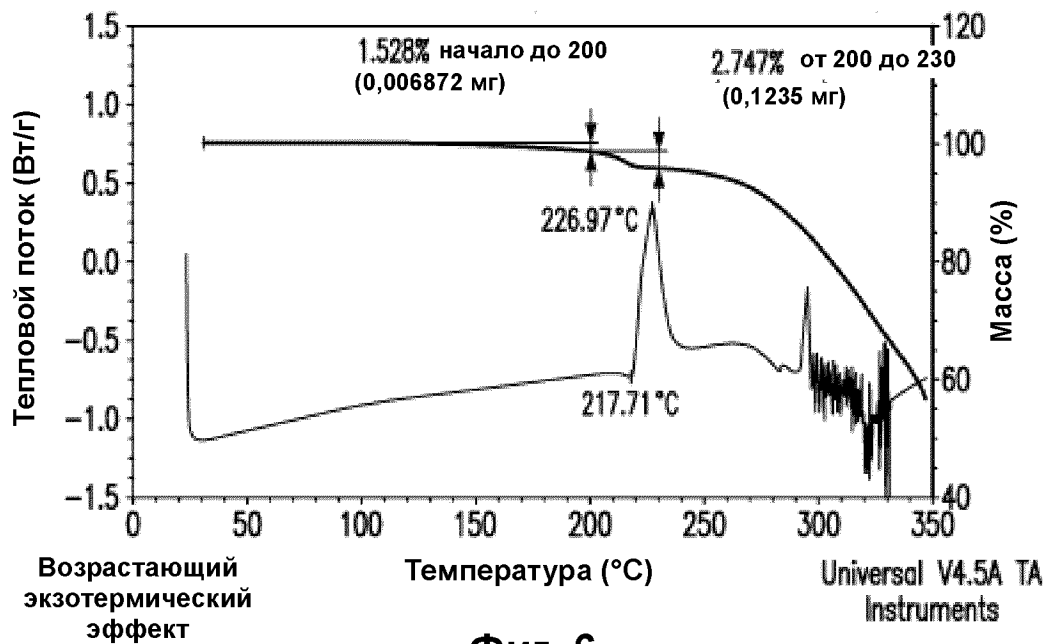
Фиг. 4

XRPD Формы А хлористоводородной соли Соединения 1



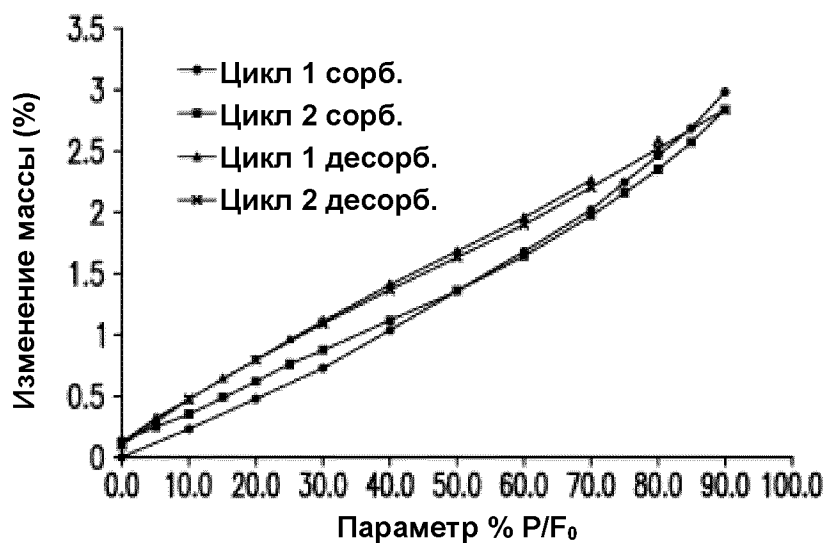
Фиг. 5

TGA и DSC Формы А хлористоводородной соли Соединения 1



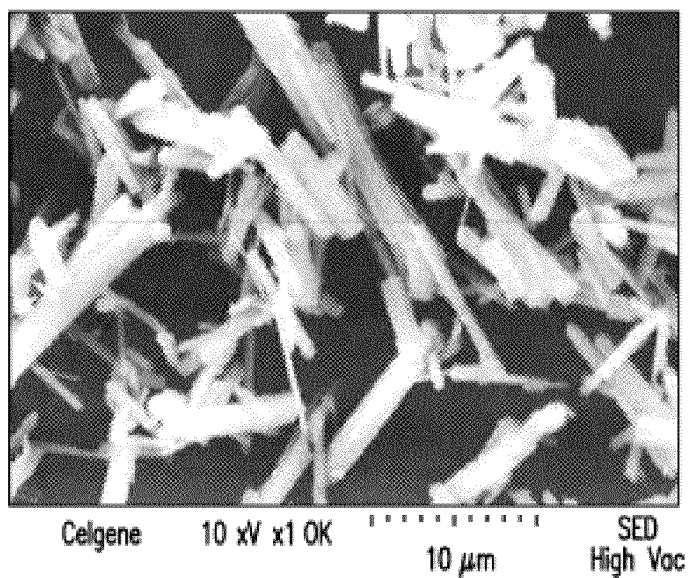
Фиг. 6

DVS Формы А хлористоводородной соли Соединения 1



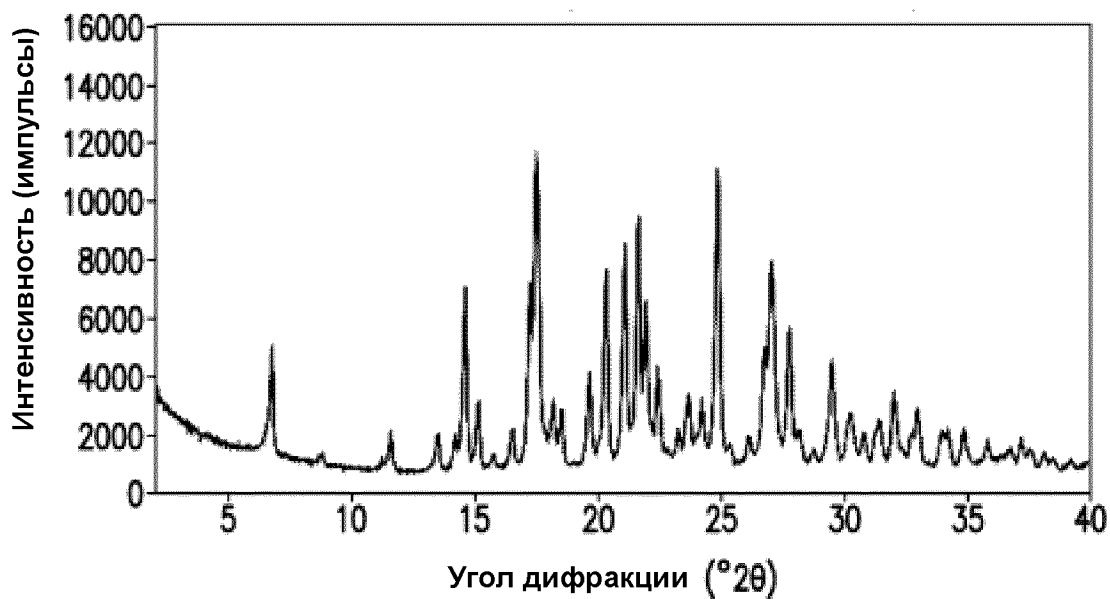
Фиг. 7

SEM Формы А хлористоводородной соли Соединения 1



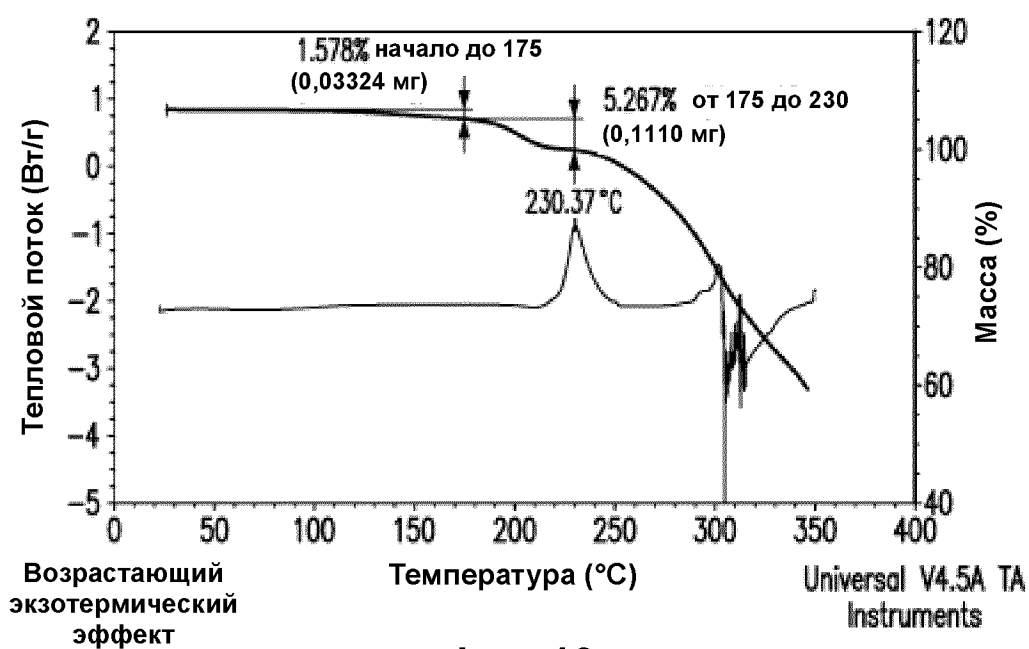
Фиг. 8

XRPD Формы В хлористоводородной соли Соединения 1



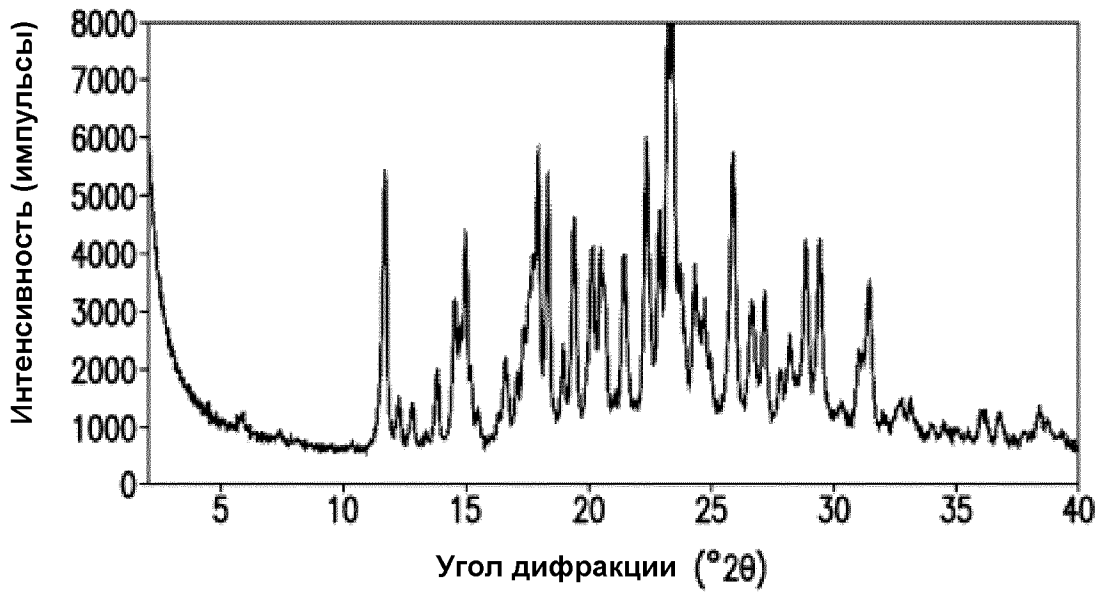
Фиг. 9

TGA и DSC Формы В хлористоводородной соли Соединения 1



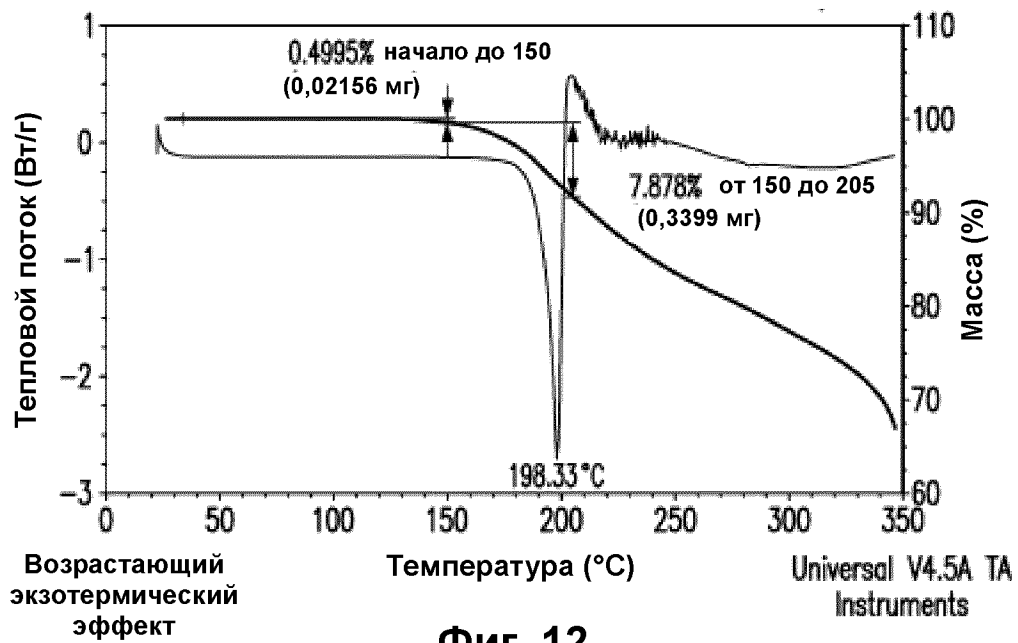
Фиг. 10

XRPD Формы А fumarатной соли Соединения 1



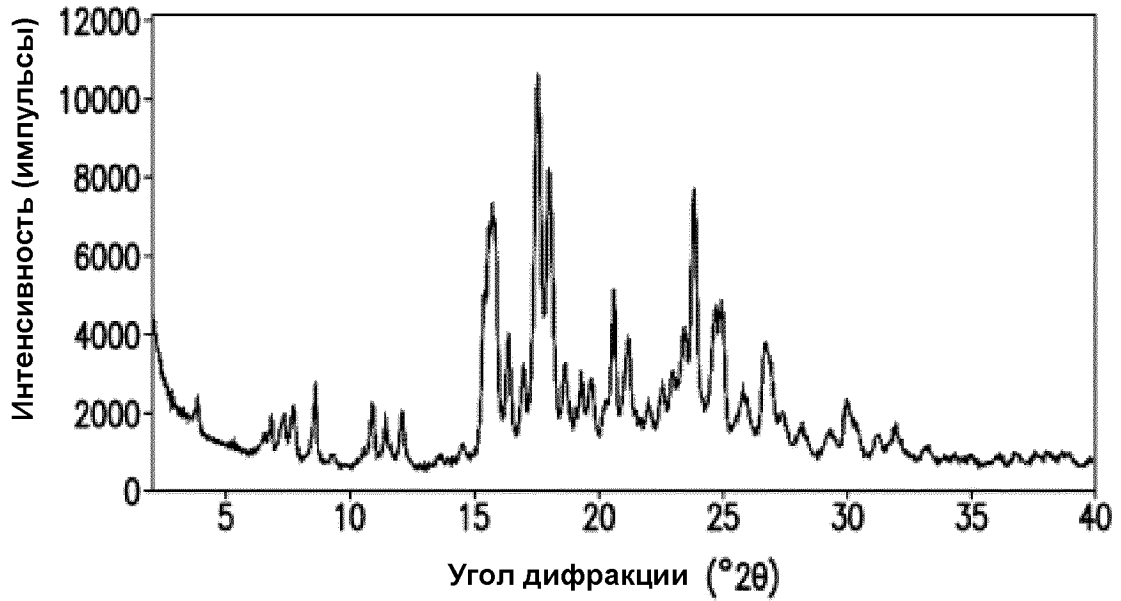
Фиг. 11

TGA и DSC Формы А fumarатной соли Соединения 1



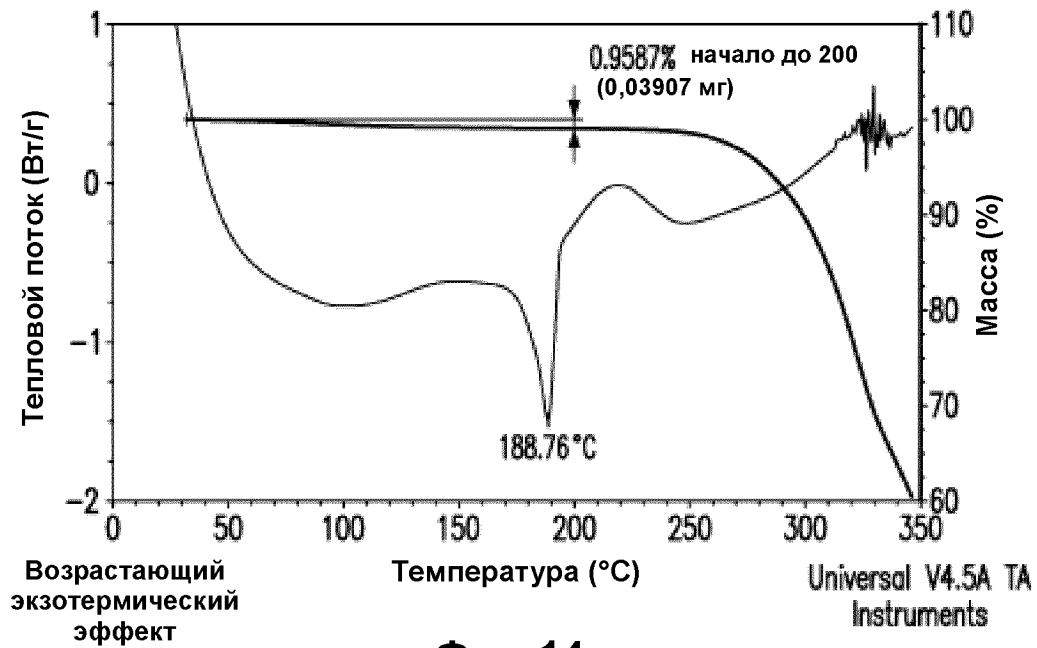
Фиг. 12

XRPD Формы А тозилатной соли Соединения 1



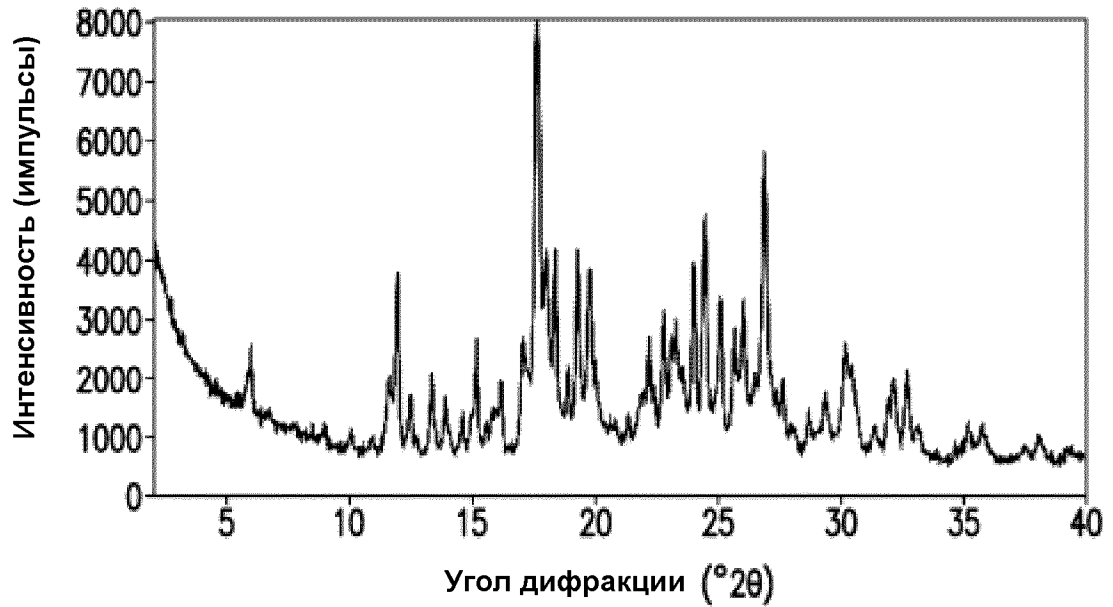
Фиг. 13

TGA и DSC Формы А тозилатной соли Соединения 1



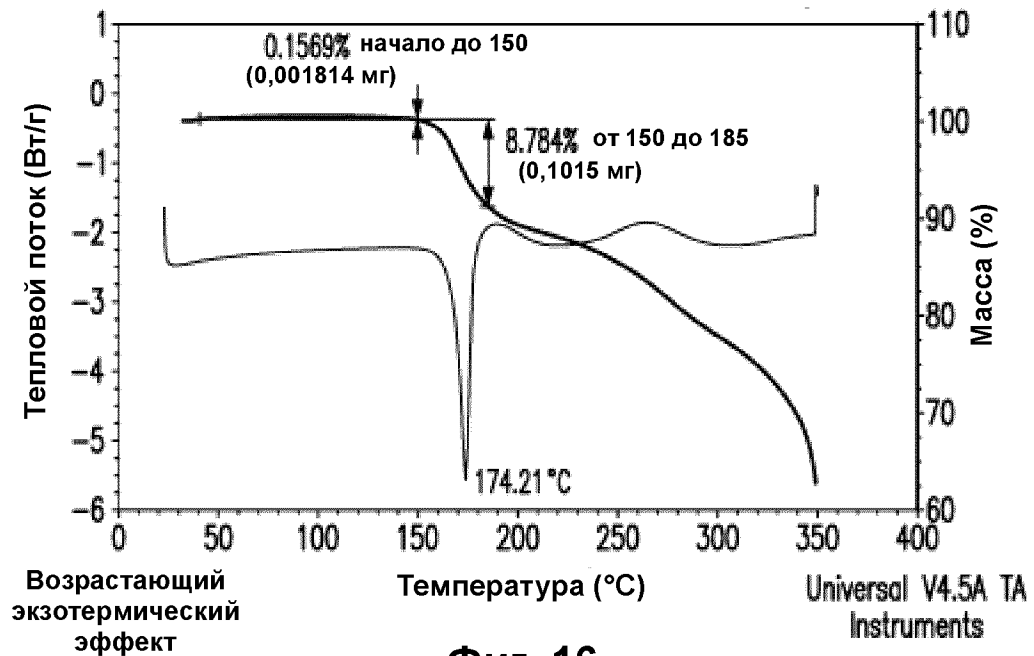
Фиг. 14

XRPD Формы А малеатной соли Соединения 1



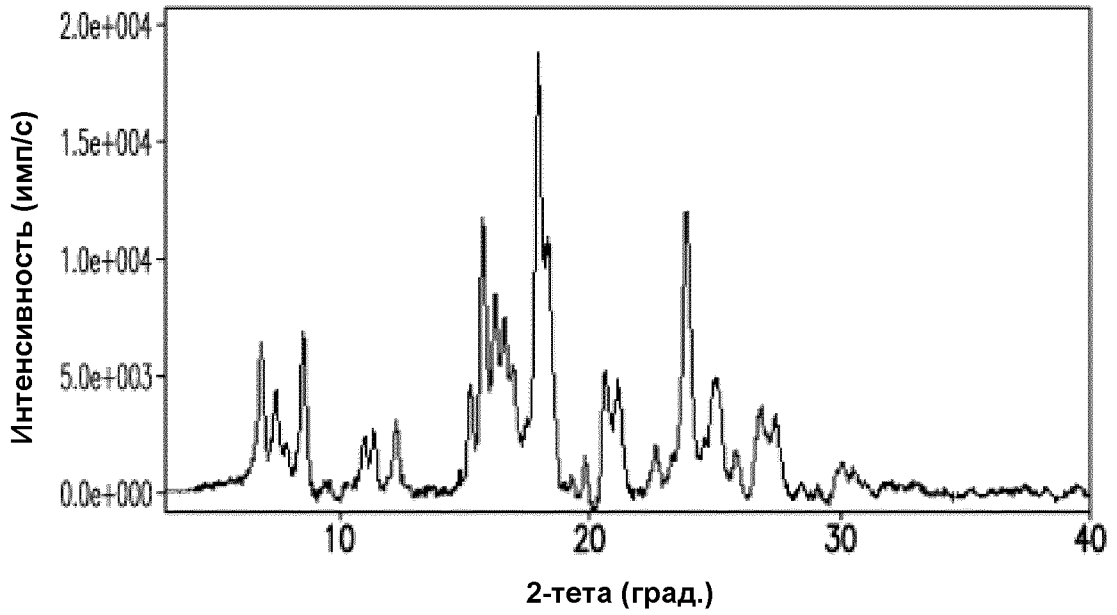
Фиг. 15

TGA и DSC Формы А малеатной соли Соединения 1



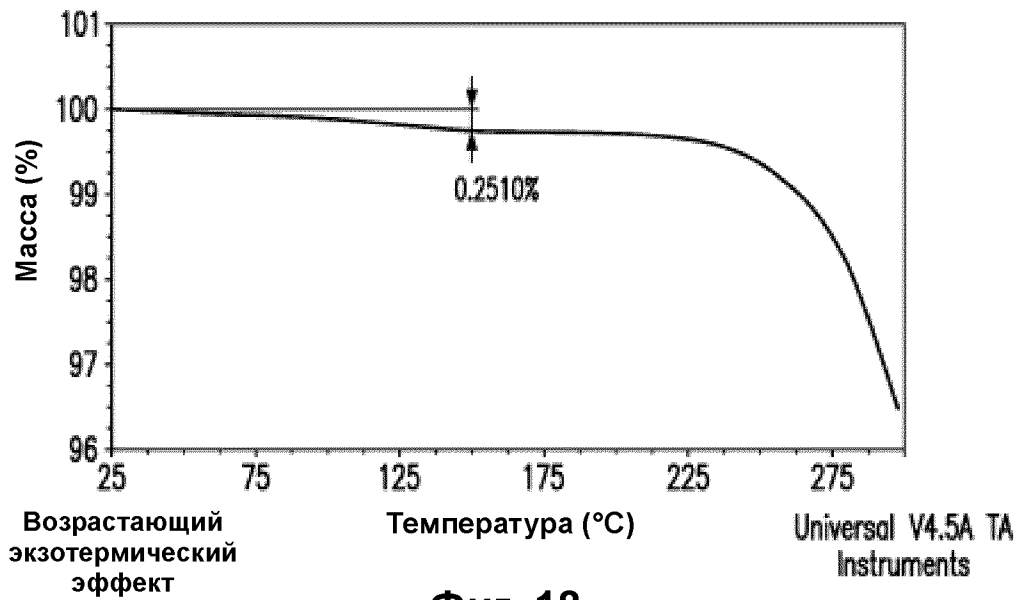
Фиг. 16

XRPD Формы А безилатной соли Соединения 1



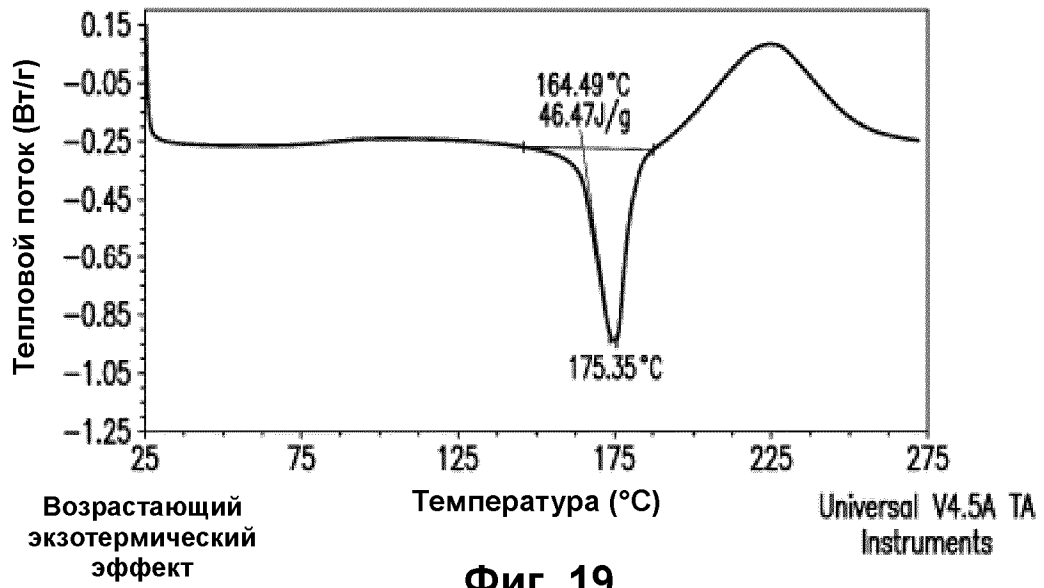
Фиг. 17

TGA Формы А безилатной соли Соединения 1



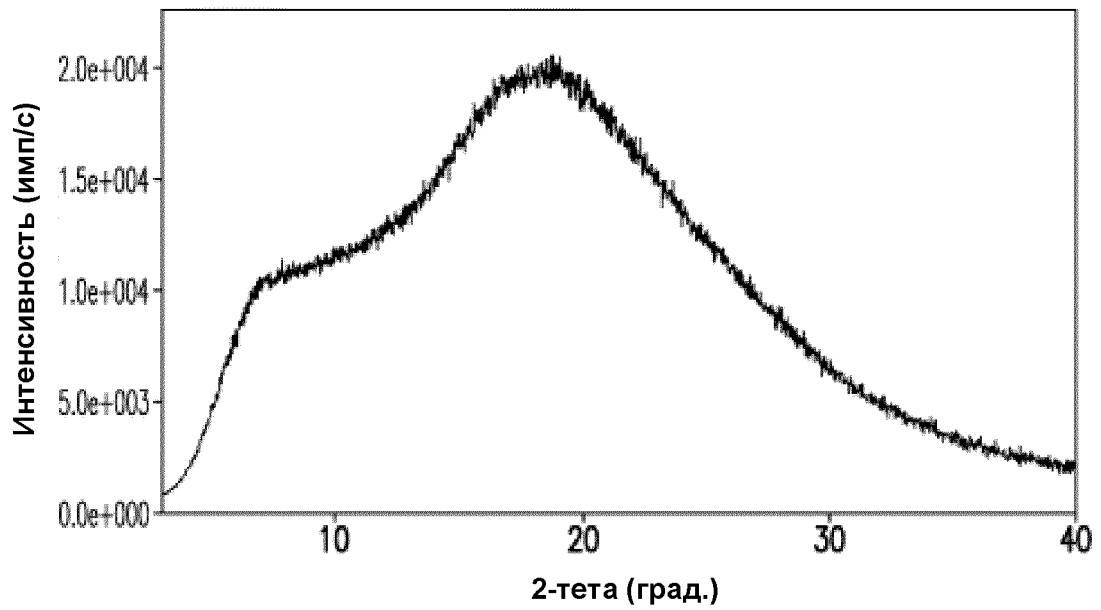
Фиг. 18

DSC Формы А безилатной соли Соединения 1



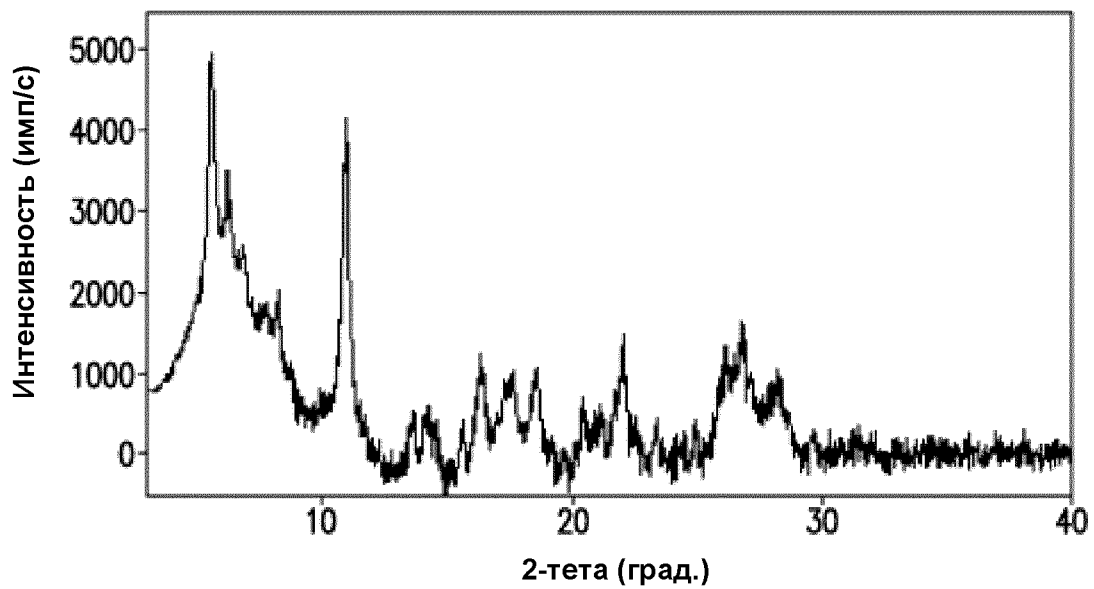
Фиг. 19

XRPD аморфного свободного основания Соединения 1



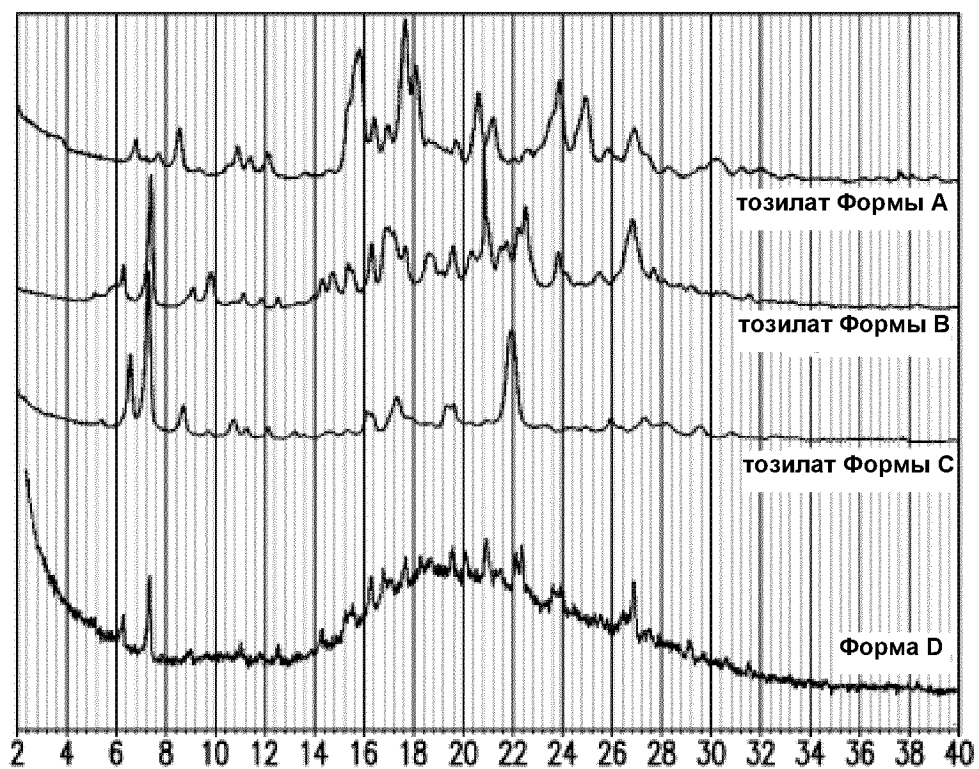
Фиг. 20

XRPD Формы С хлористоводородной соли Соединения 1



Фиг. 21

Наложение графиков Форм А, В, С и D тозилатной соли Соединения 1



Фиг. 22