

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390818 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.09.07

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.10.28

(54) ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВ И ВИДЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/107,765

(72) Изобретатель:

(32) 2020.10.30

Лю Ханьянь, Уилт Джереми

(33) US

Клинтон (US), Блаттер Фридрих,

(86) PCT/US2021/057072

Лападула Джузеппе (CH)

(87) WO 2022/094096 2022.05.05

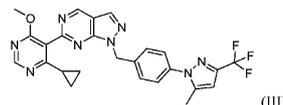
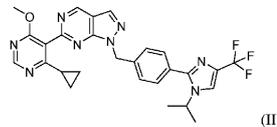
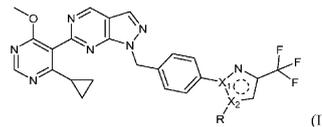
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Нилова М.И. (RU)

КЕЙЭСЬЮ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) Настоящее изобретение относится к: а) твердым формам соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III); б) фармацевтическим композициям, содержащим одну или более твердых форм соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III) и необязательно фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель; с) способам лечения опухолей или видов рака путем введения одной или более твердых форм соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III) нуждающемуся в этом субъекту и d) способам получения твердых форм соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III).



A1

202390818

202390818

A1

ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛОПИРИМИДИНОВ И ВИДЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/107,765, поданной 30 октября 2020 г., которая тем самым полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к твердым формам замещенных пиразолопиримидинов, их фармацевтическим композициям, к способам лечения рака путем введения одной или более твердых форм замещенных пиразолопиримидинов и способам получения твердых форм замещенных пиразолопиримидинов.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Замещенный пиразолопиримидины, такие как 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (II) и 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (III), являются ингибиторами убиквитин-специфической процессирующей протеазы 1 (USP1).

[0004] Не все соединения, являющиеся ингибиторами USP1, обладают характеристиками, позволяющими наилучшим образом использовать их в качестве полезных терапевтических средств. Некоторые из этих характеристик включают высокое сродство к USP1, длительность деактивации USP1, пероральную биодоступность, растворимость и стабильность (например, способность к составлению, способность к кристаллизации или срок хранения). Благоприятные характеристики могут привести к улучшенной безопасности, переносимости, эффективности, терапевтическому индексу, соблюдению требований пациентов, экономичности, простоте производства и т. п.

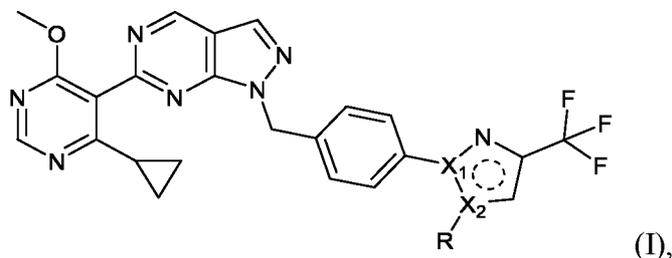
[0005] Кроме того, выделение и получение в промышленных масштабах твердых

форм замещенных пиаразолопиримидинов, таких как 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиаразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (II) и 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиазол-1-ил)бензил)-1H-пиаразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (III) и соответствующие фармацевтические составы, характеризующиеся приемлемыми свойствами твердого состояния (в том числе химической стабильностью, термической стабильностью, растворимостью, гигроскопичностью и/или размером частиц), технологичностью соединения (в том числе выход, отсеб примесей при кристаллизации, фильтрационные свойства, свойства сушки и свойства помола) и выполнимостью состава (в том числе стабильность по отношению к давлению или силе сжатия при таблетировании), представляют собой ряд проблем.

[0006] Соответственно, в настоящее время существует потребность в одной или более твердых формах замещенных пиаразолопиримидинов, таких как 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиаразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (II) и 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиазол-1-ил)бензил)-1H-пиаразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (III), которые обладают приемлемым балансом этих свойств и могут быть использованы при получении фармацевтически приемлемых твердых лекарственных форм.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В одном аспекте настоящее изобретение относится к твердой форме соединения по формуле (I):



или его фармацевтически приемлемой соли;

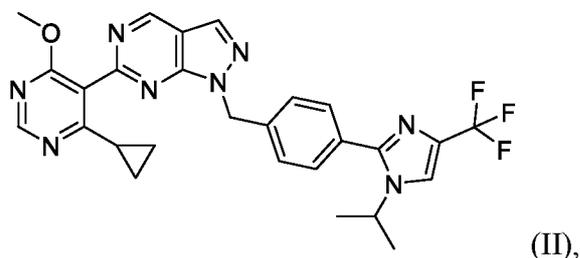
где:

[0008] R представляет собой C₁₋₃ алкил, и

[0009] X₁ и X₂ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C.

[0010] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой

твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



или его фармацевтически приемлемой соли.

[0011] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления сольват представляет собой сольват дихлорметана.

[0012] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой аморфную форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления аморфная форма представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.

[0013] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) выбрана из группы, состоящей из:

- a) кристаллической формы А, где форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета;
- b) кристаллической формы С, где форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ градусов два тета;
- c) кристаллической формы D, где форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ градусов два тета;
- d) кристаллической формы E, где форма E характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $20,9 \pm 0,2$ градусов два тета; и
- e) кристаллической формы F, где форма F характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,7 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета.

[0014] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) выбрана из группы, состоящей из:

- a) кристаллической формы А, где форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета;

- b) кристаллической формы С, где форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ градусов два тета;
- c) кристаллической формы D, где форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ градусов два тета; и
- d) кристаллической формы E, где форма E характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $20,9 \pm 0,2$ градусов два тета.

[0015] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется эндотермическим пиком при около 165°C , как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется профилем ДСК, как показано на фиг. 2. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется потерей около 0,93 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 150°C , как установлено с помощью ТГА. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется профилем ТГА, как показано на фиг. 2.

[0016] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 1; б) профилем ДСК, как показано на фиг. 2; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 2.

[0017] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0018] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется элементарной ячейкой со значением a около $12,054 \text{ \AA}$, значением b около $8,775 \text{ \AA}$ и значением c около $24,837 \text{ \AA}$. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется элементарной ячейкой с объемом около $2603,68 \text{ \AA}^3$.

[0019] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей

кристаллическую форму А и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы А по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II). Композиции смесей твердых форм, раскрытых в данном описании, могут быть установлены с использованием способов, известных в данной области (*см., например, Varasteh, M., et al., Int. J. Pharm. 366(1-2): 74-81 (2009)*).

[0020] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму С. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 3.

[0021] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0022] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму С и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы С по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

[0023] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму D. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 4.

[0024] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0025] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму D и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы D по сравнению с другими

твердыми формами соединения по формуле (II).

- [0026]** В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму E. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 5. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется эндотермическим пиком при около 107°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется профилем ДСК, как показано на фиг. 6. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется потерей около 13,5 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 200°C, как установлено с помощью ТГА. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется профилем ТГА, как показано на фиг. 6.
- [0027]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 5; b) профилем ДСК, как показано на фиг. 6; или c) профилем ТГА, как показано на фиг. 6.
- [0028]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.
- [0029]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму E и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы E по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).
- [0030]** В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле II представляет собой кристаллическую форму F. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 25. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется эндотермическим пиком при около 157°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется профилем ДСК, как показано на фиг. 26.
- [0031]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F

характеризуется по меньшей мере одним из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 25; или б) профилем ДСК, как показано на фиг. 26.

[0032] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0033] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму F и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы F по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

[0034] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения по формуле (II).

[0035] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль образована между соединением по формуле (II) и фармацевтически приемлемой кислотой. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, адипиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, транс-коричной кислоты, лимонной кислоты, этандисульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, гликолевой кислоты, капроновой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, R-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, сахараина, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-виннокаменной кислоты, ванилиновой кислоты, ванилина, этилмальтола, галлиевой кислоты, сложного этилового эфира галлиевой кислоты, 4-гидроксибензойной кислоты, сложного метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты, 3,4,5-

тригидроксибензойной кислоты, никотинамида, L-пролина и D-сорбита. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной или более гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой, представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами, представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами, представляет собой галлиевую кислоту. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гентизиновой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой галлиевую кислоту.

[0036] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму фармацевтически

приемлемой соли соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма фармацевтически приемлемой соли представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.

[0037] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой аморфную форму фармацевтически приемлемой соли соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления аморфная форма фармацевтически приемлемой соли представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.

[0038] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль соединения по формуле (II) представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты представляет собой кристаллическую форму 1, что характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,5 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$ градусов два тета. В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 7. В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты характеризуется эндотермическим пиком при около $142,1^{\circ}\text{C}$, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты характеризуется профилем ДСК, как показано на фиг. 8. В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты характеризуется потерей около 4,04 % масс. от около 30°C до около 100°C , как установлено с помощью ТГА. В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты характеризуется профилем ТГА, как показано на фиг. 8.

[0039] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 7; б) профилем ДСК, как показано на фиг. 8; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 8.

[0040] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0041] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму 1 и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В

некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы I по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

[0042] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой фармацевтически приемлемый сокристалл соединения по формуле (II) и второе фармацевтически приемлемое соединение.

[0043] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый сокристалл образован между соединением по формуле (II) и фармацевтически приемлемой кислотой. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, адипиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, транс-коричной кислоты, лимонной кислоты, этандисульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, гликолевой кислоты, капроновой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, R-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, сахарина, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-виннокаменной кислоты, ванилиновой кислоты, ванилина, этилмальтола, галлиевой кислоты, сложного этилового эфира галлиевой кислоты, 4-гидроксибензойной кислоты, сложного метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты, 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты, никотинамида, L-пролина и D-сорбита. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты и гентизиновой кислоты. В некоторых вариантах

осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной или более гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой, представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами, представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами, представляет собой галлиевую кислоту. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гентизиновой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой галлиевую кислоту.

[0044] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый сокристалл соединения по формуле (II) представляет собой сокристалл гентизиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления сокристалл гентизиновой кислоты представляет собой кристаллическую форму 2, что характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ градусов два тета. В некоторых вариантах осуществления сокристалл гентизиновой кислоты характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 9. В некоторых вариантах осуществления сокристалл гентизиновой кислоты

характеризуется эндотермическим пиком при около 186,0°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления сокристалл гентизиновой кислоты характеризуется профилем ДСК, как показано на фиг. 10. В некоторых вариантах осуществления сокристалл гентизиновой кислоты характеризуется потерей около 3,17 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 170°C, как установлено с помощью ТГА. В некоторых вариантах осуществления сокристалл гентизиновой кислоты характеризуется профилем ТГА, как показано на фиг. 10.

[0045] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 9; b) профилем ДСК, как показано на фиг. 10; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 10.

[0046] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0047] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 11,113 Å, значением b около 12,356 Å и значением c около 24,048 Å. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 3223,93 Å³.

[0048] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму 2 и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы 2 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

[0049] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый сокристалл соединения по формуле (II) представляет собой сокристалл бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления сокристалл бензойной кислоты представляет собой кристаллическую форму 8, что характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,1 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$ и $16,5 \pm 0,2$ градусов два

тета. В некоторых вариантах осуществления сокристалл бензойной кислоты характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 29. В некоторых вариантах осуществления сокристалл бензойной кислоты характеризуется эндотермическим пиком при около 105°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления сокристалл бензойной кислоты характеризуется профилем ДСК, как показано на фиг. 30.

[0050] В некоторых вариантах осуществления сокристалл бензойной кислоты характеризуется потерей около 18,8% вес. от около 120°C до 300°C. В некоторых вариантах осуществления сокристалл бензойной кислоты характеризуется профилем ТГ-ИКФС, как показано на фиг. 31.

[0051] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 29; b) профилем ДСК, как показано на фиг. 30; или с) профилем ТГ-ИКФС, как показано на фиг. 31.

[0052] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0053] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 10,61070(10) Å, значением b около 12,39940(10) Å и значением c около 24,15170(10) Å. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 3114,74(4) Å³.

[0054] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму 8 и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы 8 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

[0055] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый сокристалл соединения по формуле (II) представляет собой сокристалл салициловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления сокристалл салициловой кислоты

представляет собой кристаллическую форму 9, что характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $11,0 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$ и $25,3 \pm 0,2$ градусов два тета. В некоторых вариантах осуществления сокристалл салициловой кислоты характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 33. В некоторых вариантах осуществления сокристалл салициловой кислоты характеризуется спектром ^1H ЯМР, как показано на фиг. 34.

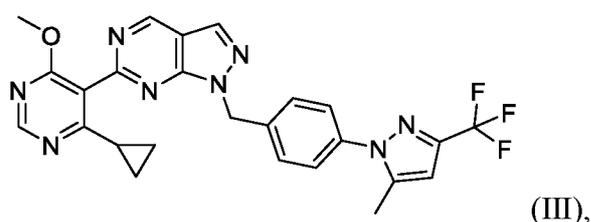
[0056] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется по меньшей мере одним следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 33; или б) профилем ^1H ЯМР, как показано на фиг. 34.

[0057] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0058] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около $10,8387(11)$ Å, значением b около $12,3761(12)$ Å и значением c около $24,242(2)$ Å. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около $3173,1(5)$ Å³.

[0059] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму 9 и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы 9 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

[0060] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина по формуле (III):



или его фармацевтически приемлемой соли.

- [0061]** В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.
- [0062]** В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой аморфную форму соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления аморфная форма представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.
- [0063]** В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (III) выбрана из группы, состоящей из:
- a) кристаллической формы A1, где форма A1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градусов два тета; и
 - b) кристаллической формы B1, где форма B1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$ и $22,6 \pm 0,2$ градусов два тета.
- [0064]** В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (III) представляет собой кристаллическую форму A1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 11. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется эндотермическим пиком при около $150,5^{\circ}\text{C}$, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется профилем ДСК, как показано на фиг. 12. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется потерей около 0,95 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C , как установлено с помощью ТГА. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется профилем ТГА, как показано на фиг. 12.
- [0065]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 11; b) профилем ДСК, как показано на фиг. 12; или c) профилем ТГА, как показано на фиг. 12.
- [0066]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах

осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0067] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 12,545 Å, значением b около 8,640 Å и значением c около 21,660 Å. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 2336,13 Å³.

[0068] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму А1 и вторую твердую форму соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы А1 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (III).

[0069] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (III) представляет собой кристаллическую форму В1. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 13. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется эндотермическим пиком при около 161,2°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется профилем ДСК как показано на фиг. 14. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется потерей около 1,58 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C, как установлено с помощью ТГА. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется профилем ТГА как показано на фиг. 14.

[0070] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 13; б) профилем ДСК, как показано на фиг. 14; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 14.

[0071] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется полиморфной чистотой

по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 99%.

[0072] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму В1 и вторую твердую форму соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы В1 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (III).

[0073] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (III) представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сокристалл соединения по формуле (III).

[0074] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль или сокристалл образованы между соединением по формуле (III) и фармацевтически приемлемой кислотой. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, адипиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, транс-коричной кислоты, лимонной кислоты, этандисульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, гликолевой кислоты, капроновой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, R-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, сахарина, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-виннокаменной кислоты, ванилиновой кислоты, ванилина, этилмальтола, галлиевой кислоты, сложного этилового эфира галлиевой кислоты, 4-гидроксибензойной кислоты, сложного метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты, 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты, никотинамида, L-пролина и D-сорбита. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты и

галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты и гентизиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной или более гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой, представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами, представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами, представляет собой галлиевую кислоту. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гентизиновой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой галлиевую кислоту.

[0075] В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одну или более твердых форм или смесей, обсуждаемых выше, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

[0076] В другом аспекте настоящее изобретение относится к твердой лекарственной

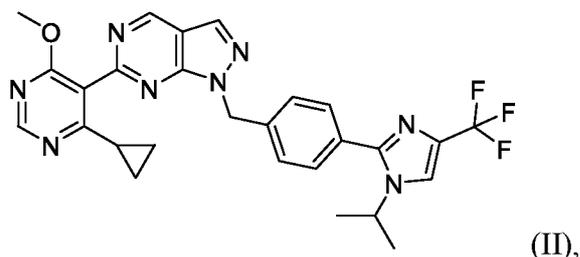
форме, содержащей одну или более твердых форм или смесей, обсуждаемых выше.

[0077] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение одной или более твердых форм, смесей, фармацевтических композиций или твердых лекарственных форм, обсуждаемых выше, нуждающемуся в этом пациенту.

[0078] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению одной или более твердых форм, смесей, фармацевтических композиций или твердых лекарственных форм, обсуждаемых выше, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

[0079] В другом аспекте настоящее изобретение относится к одной или более твердых форм, смесей, фармацевтических композиций или твердых лекарственных форм, обсуждаемых выше, для применения в способе лечения рака.

[0080] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы 2 сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



при этом способ предусматривает:

- a) растворение подходящего количества 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и гентизиновой кислоты в подходящем количестве подходящего растворителя при комнатной температуре с получением раствора;
- b) добавление подходящего количества подходящего антирастворителя;
- c) добавление затравочных кристаллов кристаллической формы 2 сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II);
- d) перемешивание полученной суспензии; и
- e) сбор твердого продукта, полученного на стадии d).

- [0081]** В некоторых вариантах осуществления способ получения кристаллической формы 2 сокристалла гентизиновой кислоты соединения по формуле (II) дополнительно предусматривает добавление подходящего антирастворителя после стадии с) и перед стадией d).
- [0082]** В некоторых вариантах осуществления подходящий растворитель представляет собой этилацетат.
- [0083]** В некоторых вариантах осуществления подходящий антирастворитель представляет собой н-гептан.
- [0084]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы 2 сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), при этом способ предусматривает:
- a) добавление подходящего количества 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и гентизиновой кислоты к подходящему количеству подходящей системы растворителей при комнатной температуре с получением суспензии;
 - b) перемешивание суспензии из стадии a);
 - c) сбор твердого продукта, полученного на стадии b).
- [0085]** В некоторых вариантах осуществления подходящая система растворителей выбрана из группы, состоящей из этилацетата, н-гептана и их смесей.
- [0086]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 2 сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, обсуждаемым выше.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

- [0087]** На фигуре 1 представлена дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции («XRPD»), соответствующая кристаллической форме А.
- [0088]** На фигуре 2 представлена термограмма дифференциальной сканирующей калориметрии («ДСК») и термограмма термогравиметрического анализа («ТГА»), соответствующие кристаллической форме А.

- [0089] На фигуре 3 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме С.
- [0090] На фигуре 4 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме D.
- [0091] На фигуре 5 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме E.
- [0092] На фигуре 6 представлена термограмма ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме E.
- [0093] На фигуре 7 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 1.
- [0094] На фигуре 8 представлена термограмма ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме 1.
- [0095] На фигуре 9 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 2.
- [0096] На фигуре 10 представлена термограмма ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме 2.
- [0097] На фигуре 11 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме A1.
- [0098] На фигуре 12 представлена термограмма ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме A1.
- [0099] На фигуре 13 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме B1.
- [0100] На фигуре 14 представлена термограмма ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме B1.
- [0101] На фигуре 15 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 3.
- [0102] На фигуре 16 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 4.
- [0103] На фигуре 17 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 5.
- [0104] На фигуре 18 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 6.
- [0105] На фигуре 19 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 7.

- [0106] На фигуре 20 представлена асимметричная единица кристаллической формы А из монокристаллической структуры.
- [0107] На фигуре 21 представлена асимметричная единица кристаллической формы 2 из монокристаллической структуры.
- [0108] На фигуре 22 представлена асимметричная единица кристаллической формы А1 из монокристаллической структуры.
- [0109] На фигуре 23 представлен профиль зависимости концентрации в плазме от времени для кристаллической формы А после дозы 300 мг/кг у мышей NOD/SCID.
- [0110] На фигуре 24 представлен профиль зависимости концентрации в плазме от времени для кристаллической формы 2 после дозы 300 мг/кг у мышей NOD/SCID.
- [0111] На фигуре 25 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме F.
- [0112] На фигуре 26 представлена термограмма ДСК, соответствующая кристаллической форме F.
- [0113] На фигуре 27 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме С.
- [0114] На фигуре 28 представлен рамановский спектр, соответствующий кристаллической форме С.
- [0115] На фигуре 29 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 8.
- [0116] На фигуре 30 представлена термограмма ДСК, соответствующая кристаллической форме 8.
- [0117] На фигуре 31 представлена термограмма ТГ-ИКФС, соответствующая кристаллической форме 8.
- [0118] На фигуре 32 представлена асимметричная единица кристаллической формы 8 из монокристаллической структуры.
- [0119] На фигуре 33 представлена дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 9.
- [0120] На фигуре 34 представлен спектр ^1H ЯМР, соответствующий кристаллической форме 9.
- [0121] На фигуре 35 представлена асимметричная единица кристаллической формы 9 из монокристаллической структуры.
- [0122] На фигуре 36 представлен профиль зависимости концентрации в плазме от времени для кристаллической формы 8 после дозы 300 мг/кг у мышей NOD/SCID.

- [0123] На фигуре 37 представлен профиль зависимости концентрации в плазме и мозге от времени для кристаллической формы 2 после повторной пероральной дозы 100 и 300 мг/кг один раз в день у самок-мышей NOD/SCID.
- [0124] На фигуре 38 представлен профиль зависимости концентрации в плазме и мозге от времени для кристаллической формы 2 после пероральной дозы 100 мг/кг у самцов и самок крыс SD.

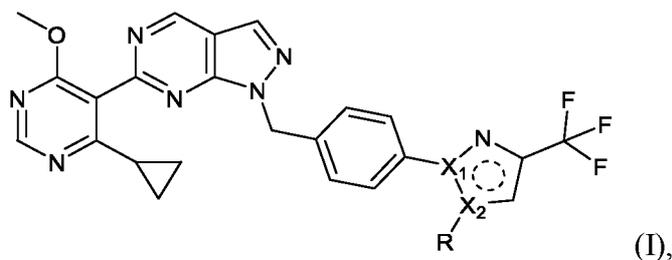
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Определения

- [0125] Для облегчения понимания настоящего изобретения, изложенного в данном описании, ниже определен ряд терминов.
- [0126] Как правило, номенклатура, используемая в данном документе, и лабораторные методы в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описанные в данном документе, являются хорошо известными и широко используемыми в данной области техники. Если не определено иначе, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится данное раскрытие.
- [0127] Данные о характеристиках XRPD, ДСК и ТГА, которые упоминаются по всей заявке и формуле изобретения, определены с использованием инструментов и условий, указанных в начале раздела «Примеры» под заголовком «Условия приборов».
- [0128] В данном описании изобретения и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не диктует иное. Термины в форме единственного числа, а также термины «один или более» и «по меньшей мере один» могут использоваться в данном документе взаимозаменяемо. В определенных аспектах форма единственного числа означает «одно». В других аспектах форма единственного числа включает «два или более» или «несколько».
- [0129] Кроме того, использование в настоящем документе «и/или» следует понимать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов вместе с другим или без него. Таким образом, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А и/или В», предназначен для включения фраз «А и В», «А или

В», «А» (отдельно) и «В» (отдельно). Аналогично, термин «и/или», используемый в такой фразе, как «А, В и/или С», предназначен для охвата каждого из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно); и С (отдельно).

[0130] Термин «соединение по формуле (I)» относится к соединению, охватываемому приведенной ниже структурой:



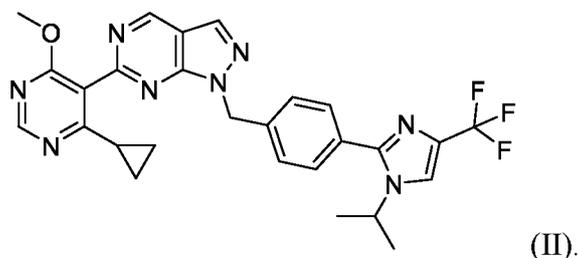
или его фармацевтически приемлемой соли,

где R представляет собой C₁₋₃ алкил; и

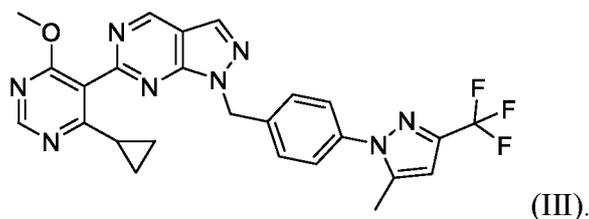
X₁ и X₂ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C.

[0131] В некоторых вариантах осуществления R может быть выбран из метила, этила, н-пропила, изопропила и циклопропила.

[0132] Термин «соединение по формуле (II)» относится к 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидину, что характеризуется структурой ниже:



[0133] Термин «соединение по формуле (III)» относится к 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидину, что характеризуется структурой ниже:



[0134] Термин «субъект» относится к животному, в том числе без ограничения примату (например, человеку), корове, овце, козе, лошади, собаке, кошке, кролику, крысе или мышам. Термины «субъект» и «пациент» применяют взаимозаменяемо в

данном документе при упоминании, например, субъекта-млекопитающего, такого как субъект-человек.

[0135] Подразумевается, что термины «лечить», «лечение» и «проведение лечения» включают подходы для получения полезных или желаемых клинических результатов. Термин «лечение», используемый в данном документе, охватывает любое введение или нанесение терапевтического средства для лечения заболевания у млекопитающего, в том числе у человека. В целях настоящего изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают без ограничения любое одно или более из: облегчения одного или более симптомов, уменьшения степени заболевания, предотвращения или задержки распространения (например, метастазирования) заболевания, предотвращения или задержки рецидива заболевания, задержки или замедления прогрессирования заболевания, улучшения состояния заболевания, ингибирования заболевания или прогрессирования заболевания, ингибирования или замедления заболевания или его прогрессирования, остановки его развития и ремиссии (частичной или полной). Термин «лечение» также охватывает уменьшение патологических последствий пролиферативного заболевания. Способы, представленные в данном документе, предусматривают любой один или более из таких аспектов лечения. В соответствии с вышеизложенным, термин «лечение» не требует стопроцентного устранения всех аспектов расстройства.

[0136] В контексте рака термины «лечить», «лечение» и «проведение лечения» включают без ограничения ингибирование роста раковых клеток, ингибирование репликации раковых клеток, уменьшение общей опухолевой нагрузки и задержку, остановку или замедление роста, прогрессирования или метастазирования опухоли.

[0137] Используемые в данном документе термины «рак» и «опухоль» относятся к или описывают физиологическое условие у млекопитающих, при котором популяция клеток характеризуется нерегулируемым ростом клеток. Термины охватывают солидные и гематологические/лимфатические виды рака. Примеры рака включают без ограничения виды рака, лишённого пути репарации повреждений ДНК, и виды рака, дефицитного по гомологичной рекомбинации (HRD). Дополнительные примеры рака включают без ограничения рак яичников, рак молочной железы (в том числе трижды негативный рак молочной железы), немелкоклеточный рак легких (НМРЛ) и остеосаркому. Рак может быть BRCA1 и/или BRCA2 дикого типа. Также рак может быть мутантным BRCA1 и/или BRCA2.

Кроме того, рак может быть рефрактерным или резистентным к ингибиторам PARP раком, или рефрактерным или резистентным мутантным раком BRCA1 или BRCA2.

[0138] Термин «заболевание» или «состояние» или «расстройство», используемый в данном документе, относится к состоянию, при котором необходимо и/или желательно лечение, и обозначает нарушения и/или аномалии, которые, как правило, рассматриваются как патологические состояния или функции и которые могут проявляться в виде определенных признаков, симптомов и/или нарушений функционирования. Как показано ниже, соединения по настоящему изобретению могут быть использованы при лечении заболеваний и состояний, таких как пролиферативные заболевания, например, рак.

[0139] «Терапевтически эффективное количество» вещества может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст, пол и вес человека, а также способность вещества вызывать желаемый ответ у человека. Терапевтически эффективное количество также представляет собой такое количество, при котором любые токсические или вредные эффекты вещества перевешиваются терапевтически полезными эффектами. Терапевтически эффективное количество может быть доставлено за одно или более введений. Терапевтически эффективное количество относится к количеству, эффективному в дозах и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического эффекта.

[0140] Термины «вводить», «вводиться», «введение» и т. п. относятся к способам, которые могут быть использованы для обеспечения доставки терапевтического средства к желаемому месту биологического действия. Методики введения, которые могут быть использованы со средствами и способами, описанными в данном документе, приведены, *например*, в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, текущее изд.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (текущее издание), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

[0141] Термины «фармацевтический состав» и «фармацевтическая композиция» относятся к препарату, который находится в такой форме, чтобы обеспечивать эффективность биологической активности активного(ых) ингредиента(ов), и который не содержит дополнительных компонентов, неприемлемо токсичных для субъекта, которому будет вводиться данный состав. Такие составы могут быть стерильными.

[0142] Термины «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически

приемлемое вспомогательное вещество», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемое вспомогательное вещество» относятся к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или среде-носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал. Фармацевтически приемлемый носитель нетоксичен для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и совместим с другими ингредиентами состава. Фармацевтически приемлемый носитель соответствует применяемому составу. В одном варианте осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для применения в контакте с тканями или органами человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соответствующих разумному соотношению польза/риск. См. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; и *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004 (включенные в данный документ посредством ссылки).

[0143] Используемый в данном документе термин «около» включает указанное число $\pm 10\%$. Таким образом, «около 10» означает от 9 до 11. Как понятно специалисту в данной области техники, ссылка на «около» значение или параметр в данном документе включает (и описывает) случаи, которые направлены на это значение или параметр как таковые. Например, описание, относящееся к «около X» включает описание «X».

[0144] Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое вводится отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами субъекту для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов состояния, расстройства или заболевания. Используемые в настоящем изобретении «активный ингредиент» и «активное вещество» могут представлять собой оптически активный изомер соединения, описанного в данном документе.

[0145] Термины «лекарственное средство», «терапевтическое средство» и

«химиотерапевтическое средство» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которая вводится субъекту для лечения, предотвращения или облегчения одного или более симптомов состояния, расстройства или заболевания.

[0146] Термин «сольват» относится к соединению, представленному в данном документе, или его соли, которая дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами. Если растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Если растворитель включает этанол, соединение может быть сольватом этанола.

[0147] Используемый в данном документе термин «полиморф» относится к кристаллической форме соединения или его соли, гидрата или сольвата в конкретном расположении в кристаллической упаковке. Все полиморфы имеют одинаковую элементную композицию. Используемый в данном документе термин «кристаллический» относится к твердой форме, которая состоит из упорядоченного расположения структурных единиц. Различные кристаллические формы одного и того же соединения или его соли, сокристалла, гидрата или сольвата возникают в результате различной упаковки молекул в твердом состоянии, что приводит к различной кристаллической симметрии и/или параметру элементарной ячейки. Различные кристаллические формы обычно имеют разные дифракционные рентгенограммы, инфракрасные спектры, точки плавления, плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. См., например, *Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed.*, Mack Publishing, Easton PA, 173 (1990); *The United States Pharmacopeia, 23rd ed.*, 1843-1844 (1995) (включено в данный документ посредством ссылки).

[0148] Кристаллические формы чаще всего характеризуются с помощью порошковой рентгеновской дифракции (XRPD). Дифрактограмма XRPD отражений (пиков, обычно выраженных в градусах 2-тета) обычно считается характерным признаком определенной кристаллической формы. Относительные интенсивности пиков XRPD могут широко варьироваться в зависимости, среди прочего, от методики подготовки образца, распределения кристаллов по размерам, фильтров, процедуры установки образца и конкретного используемого прибора. В некоторых случаях могут наблюдаться новые пики или могут исчезать существующие пики в зависимости от типа прибора или настроек. В некоторых случаях любой конкретный

пик на дифрактограмме XRPD может выглядеть как синглет, дублет, триплет, квартет или мультиплет, в зависимости от типа прибора или настроек, чувствительности прибора, условий измерения и/или чистоты кристаллической формы. В некоторых случаях любой конкретный пик в XRPD может проявляться в симметричной форме или в асимметричной форме, например, иметь плечо. Квалифицированный специалист, разбирающийся в этих вариантах, способен различить или установить определяющие признаки или характеристики конкретной кристаллической формы с помощью XRPD, а также с помощью других известных физико-химических методик.

[0149] Термин «аморфный» относится к состоянию, при котором материал не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Обычно такие материалы не дают отличительных рентгеновских дифрактограмм и, хотя они проявляют свойства твердого вещества, более формально их описывают как жидкость. При нагревании происходит изменение свойств твердого вещества на свойства жидкого, что характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка («стеклование»).

[0150] Термин «ангидрат» в применении к соединению относится к твердому состоянию, в котором соединение не содержит структурной воды в кристаллической решетке.

[0151] Если в контексте не требуется иное, термины «содержать», «содержит» и «содержащий» используются на основании и с ясным пониманием того, что их следует интерпретировать включительно, а не исключительно, и что заявитель предусматривает, что каждое из этих слов будет интерпретироваться таким образом при толковании настоящего патента, включая нижеприведенную формулу изобретения.

II. Твердые формы

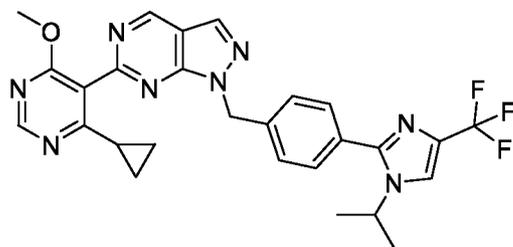
[0152] Настоящее изобретение относится к твердым формам соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III). Как и для всех фармацевтических соединений и композиций, химические и физические свойства соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III) важны для их коммерческой разработки. Такие свойства включают без ограничения: (1) свойства упаковки, такие как молярный объем, насыпная плотность

и гигроскопичность, (2) термодинамические свойства, такие как температура плавления, давление пара и растворимость, (3) кинетические свойства, такие как скорость растворения и стабильность (в том числе стабильность в условиях окружающей среды, особенно к влаге и в условиях хранения), (4) свойства поверхности, такие как площадь поверхности, смачиваемость, межфазное натяжение и форма, (5) механические свойства, такие как твердость, прочность на разрыв, уплотняемость, обрабатываемость, текучесть и смешиваемость, и (6) фильтрационные свойства. Эти свойства могут влиять, например, на обработку и хранение соединений и фармацевтических композиций, содержащих соединения.

[0153] Твердые формы соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III), которые улучшают одно или более из этих свойств по сравнению с другими твердыми формами соединений, являются желательными. Выделение фармацевтически приемлемых твердых форм соединений, которые могут быть изготовлены и составлены в коммерческом масштабе, является сложной задачей.

A. соединение по формуле (II)

[0154] В одном аспекте настоящее изобретение относится к твердой форме 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



или его фармацевтически приемлемой соли.

[0155] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой аморфную форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления аморфная форма представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма в основном не содержит других полиморфных форм.

[0156] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть аморфных форм по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется полиморфной чистотой по

меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

[0157] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления сольват представляет собой сольват дихлорметана.

[0158] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) выбрана из группы, состоящей из:

- a) кристаллической формы А, где форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета;
- b) кристаллической формы С, где форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ градусов два тета;
- c) кристаллической формы D, где форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ градусов два тета;
- d) кристаллической формы Е, где форма Е характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $20,9 \pm 0,2$ градусов два тета; и
- (e) кристаллической формы F, где форма F характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,7 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета.

[0159] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (II) выбрана из группы, состоящей из:

- a) кристаллической формы А, где форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета;
- b) кристаллической формы С, где форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ градусов два тета;
- c) кристаллической формы D, где форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ градусов два тета; и
- d) кристаллической формы Е, где форма Е характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $20,9 \pm 0,2$ градусов два тета.

[0160] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой

фармацевтически приемлемую соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль образована между 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидином по формуле (II) и фармацевтически приемлемой кислотой.

[0161] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, адипиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, транс-коричной кислоты, лимонной кислоты, этандисульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, гликолевой кислоты, капроновой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, R-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, сахараина, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-виннокаменной кислоты, ванилиновой кислоты, ванилина, этилмальтола, галлиевой кислоты, сложного этилового эфира галлиевой кислоты, 4-гидроксибензойной кислоты, сложного метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты, 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты, никотинамида, L-пролина и D-сорбита. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты и гентизиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой

производное бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной или более гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой, представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами, представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами, представляет собой галлиевую кислоту. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гентизиновой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой этандисульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой галлиевую кислоту.

[0162] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) находится в аморфной форме. В некоторых вариантах осуществления аморфная

форма в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

[0163] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) находится в кристаллической форме.

[0164] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.

[0165] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой соль хлористоводородной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты представляет собой кристаллическую форму 1, что характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,5 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$ градусов два тета. В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты представляет собой кристаллическую форму 1, что характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 7.

[0166] В некоторых вариантах осуществления соль хлористоводородной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму 3, что характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 15.

[0167] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II)

представляет собой соль бромистоводородной кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты представляет собой кристаллическую форму 4, что характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 16.

[0168] В некоторых вариантах осуществления соль бромистоводородной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму 5, что характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 17.

[0169] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой соль этандисульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль этандисульфоновой кислоты представляет собой кристаллическую форму 6, что характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 18.

[0170] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой соль метансульфоновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления соль метансульфоновой кислоты представляет собой кристаллическую форму 7, что характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 19.

[0171] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой фармацевтически приемлемый сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) и второе фармацевтически приемлемое соединение. В некоторых вариантах осуществления второе фармацевтически приемлемое соединение представляет собой фармацевтически приемлемую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый сокристалл образован между 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидином по формуле (II) и фармацевтически приемлемой кислотой.

[0172] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая

кислота выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, адипиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, транс-коричной кислоты, лимонной кислоты, этандисульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, гликолевой кислоты, капроновой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, R-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, сахараина, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-виннокаменной кислоты, ванилиновой кислоты, ванилина, этилмальтола, галлиевой кислоты, сложного этилового эфира галлиевой кислоты, 4-гидроксибензойной кислоты, сложного метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты, 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты, никотинамида, L-пролина и D-сорбита. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты и гентизиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной или более гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой, представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет

собой производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами, представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами, представляет собой галлиевую кислоту. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гентизиновой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бромистоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой этандисульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой метансульфоновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой галлиевую кислоту.

[0173] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.

[0174] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой сокристалл гентизиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления сокристалл гентизиновой кислоты представляет собой кристаллическую форму 2, что характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ градусов два тета.

[0175] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый

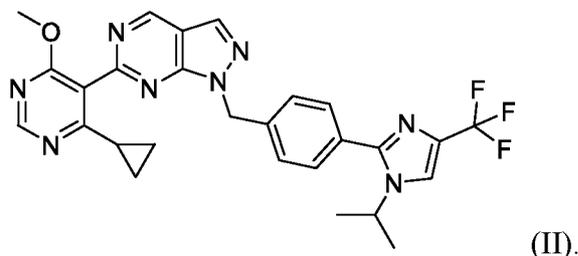
сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой сокристалл бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления сокристалл бензойной кислоты представляет собой кристаллическую форму 8, что характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,1 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$ и $16,5 \pm 0,2$ градусов два тета.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) представляет собой сокристалл салициловой кислоты. В некоторых вариантах осуществления сокристалл салициловой кислоты представляет собой кристаллическую форму 9, что характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 33.

[0176] В разделах ниже рассматриваются твердые формы соединения по формуле (II), которые были идентифицированы, и отдельные свойства таких твердых форм.

1. Кристаллическая форма А

[0177] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме А 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



[0178] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А представляет собой 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина гидрат.

[0179] В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы А составляет около 165°C .

[0180] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется

дифрактограммой XRPD с пиками при $7,1 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $7,1 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $7,1 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0181] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг 1.

[0182] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 1 ниже.

Таблица 1a. Выбранные пики XRPD для кристаллической формы А

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,14	12,39	4,09
14,29	6,20	100,00
15,20	5,83	5,85
17,08	5,19	5,08
19,13	4,64	7,52
21,49	4,13	26,71
21,80	4,08	20,57

Таблица 1b. Пики XRPD для кристаллической формы А

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,14	12,39	4,09
10,64	8,32	1,01
14,29	6,20	100,00
15,20	5,83	5,85

15,80	5,61	3,61
17,08	5,19	5,08
17,74	5,00	0,83
19,13	4,64	7,52
19,84	4,48	2,39
21,49	4,13	26,71
21,80	4,08	20,57
23,78	3,74	1,78
24,47	3,64	3,29
25,00	3,56	1,42
28,82	3,10	1,11

[0183] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется эндотермическим пиком при от около 162°C до около 168°C, или от около 163°C до около 167°C, или от около 164°C до около 166°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется эндотермическим пиком при около 165°C, как установлено с помощью ДСК.

[0184] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется профилем ДСК, в основном как показано на фиг. 2.

[0185] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется потерей от около 0,88 % масс. до около 0,98 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 150°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется потерей от около 0,90 % масс. до около 0,96 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 150°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется потерей около 0,93 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 150°C.

[0186] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется профилем ТГА, в основном как показано на фиг. 2.

[0187] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 1; б) профилем ДСК, как показано на фиг. 2; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 2.

[0188] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А

характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная.

[0189] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 12,054 Å, значением b около 8,775 Å и значением c около 24,837 Å. В других вариантах осуществления форма А характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 2603,68 Å³.

[0190] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%.

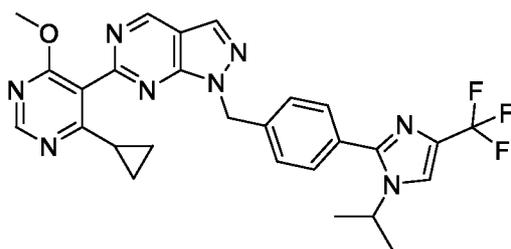
[0191] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму А и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму С, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или кристаллическую форму F, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2, или кристаллическую форму 8, или кристаллическую форму 9. В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму С, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму F, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2.

[0192] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы А по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

2. Кристаллическая форма С

[0193] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме С
6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по

формуле (II):



(II).

[0194] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С представляет собой ангидрат.

[0195] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$ и $21,5 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$ и $21,5 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,8 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0196] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 3.

[0197] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 2 ниже.

Таблица 2а. Выбранные пики XRPD для кристаллической формы С

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
13,81	6,41	4,35
14,23	6,22	100,00
14,66	6,04	4,35
15,16	5,85	10,66
15,76	5,62	9,01

16,98	5,22	13,50
17,67	5,02	4,06
19,06	4,66	15,28
19,76	4,49	10,52
21,02	4,23	4,39
21,45	4,14	32,88
21,67	4,10	21,20
21,78	4,08	24,52
23,75	3,75	4,77
24,42	3,65	5,72
24,94	3,57	6,06

Таблица 2b. Пики XRPD для кристаллической формы С

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,08	12,49	2,69
10,62	8,33	3,56
12,37	7,16	1,58
13,12	6,75	2,06
13,81	6,41	4,35
14,23	6,22	100,00
14,66	6,04	4,35
15,16	5,85	10,66
15,34	5,78	2,88
15,76	5,62	9,01
16,70	5,22	13,50
17,67	5,02	4,06
18,21	4,87	3,14
19,06	4,66	15,28
19,76	4,49	10,52
20,53	4,33	2,48
21,02	4,23	4,39
21,45	4,14	32,88

21,67	4,10	21,20
21,78	4,08	24,52
22,89	3,89	1,96
23,75	3,75	4,77
24,42	3,65	5,72
24,62	3,62	3,59
24,94	3,57	6,06
25,40	3,51	1,50
25,97	3,43	2,00
26,45	3,37	4,00
27,54	3,24	1,77
28,80	3,10	2,79
29,31	3,05	1,84
29,84	2,99	1,17
30,66	2,92	1,57
32,39	2,77	1,12
34,00	2,64	0,94
35,63	2,52	0,60
38,52	2,34	0,42

[0198] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма С характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

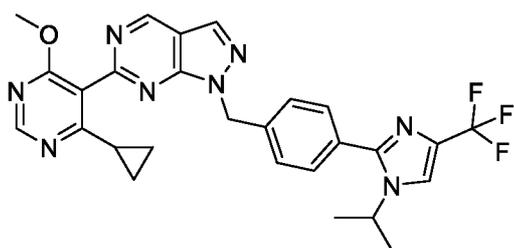
[0199] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму С и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или кристаллическую форму F, или

кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2, или кристаллическую форму 8, или кристаллическую форму 9. В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2.

[0200] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы С по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

3. Кристаллическая форма D

[0201] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме D 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



(II).

[0202] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D представляет собой ангидрат.

[0203] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$ и $20,9 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $19,3 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$ и $21,6 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0204] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D

характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 4.

[0205] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 2 ниже.

Таблица 3а. Выбранные пики XRPD для кристаллической формы D

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,91	12,80	6,57
12,20	7,25	4,64
13,88	6,38	100,00
14,38	6,16	4,57
15,19	5,83	22,20
15,84	5,59	7,07
16,07	5,52	5,88
16,38	5,41	17,20
18,25	4,86	8,93
19,32	4,60	23,69
20,71	4,29	15,59
20,90	4,25	19,49
21,35	4,16	4,03
21,64	4,11	27,64
22,59	3,94	5,07
23,24	3,83	10,00
24,95	3,57	4,33

Таблица 3б. Пики XRPD для кристаллической формы D

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
6,91	12,80	6,57
9,58	9,23	0,69
10,62	8,33	2,07
12,20	7,25	4,64
12,35	7,17	2,45

13,88	6,38	100,00
14,38	6,16	4,57
15,19	5,83	22,20
15,84	5,59	7,07
16,07	5,52	5,88
16,38	5,41	17,20
17,16	5,17	2,19
17,70	5,01	3,49
18,25	4,86	8,93
19,32	4,60	23,69
20,71	4,29	15,59
20,90	4,25	19,49
21,35	4,16	4,03
21,64	4,11	27,64
22,59	3,94	5,07
23,24	3,83	10,00
24,10	3,69	2,88
24,61	3,62	3,99
24,95	3,57	4,33
25,24	3,53	3,09
25,56	3,49	3,39
26,62	3,35	2,47
27,02	3,30	2,00
28,48	3,13	1,42
28,93	3,09	1,02
29,45	3,03	1,23
30,26	2,95	1,13
30,70	2,91	0,81
32,27	2,77	0,35
35,46	2,53	0,24

[0206] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере

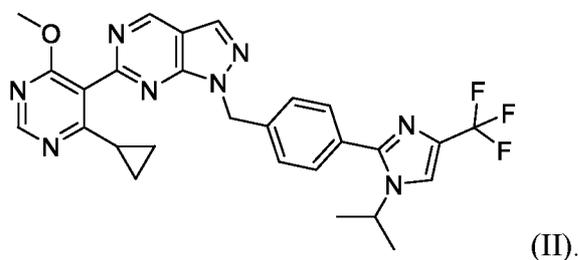
70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

[0207] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму D и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму A, или кристаллическую форму C, или кристаллическую форму E, или кристаллическую форму F, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2, или кристаллическую форму 8, или кристаллическую форму 9. В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму A, или кристаллическую форму C, или кристаллическую форму E, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2.

[0208] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы D по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

4. Кристаллическая форма E

[0209] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме E
6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



[0210] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E представляет собой сольват дихлорметана.

[0211] В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической

формы E составляет около 107°C.

[0212] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $20,9 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма E характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$ и $21,2 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма E характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$ и $21,2 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма E характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $16,4 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $20,9 \pm 0,2$, $21,2 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0213] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 5.

[0214] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Пики XRPD для кристаллической формы E

Положение тета] [°2	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
5,33	16,58	20,28
9,42	9,39	15,99
10,60	8,34	64,75
12,49	7,09	26,42
13,49	6,57	35,86
13,93	6,36	30,40
14,34	6,18	47,06
15,42	5,75	9,76
16,38	5,41	47,43
18,75	4,73	50,46
19,48	4,56	16,14
20,68	4,30	44,67

20,92	4,25	65,86
21,22	4,19	100,00
22,05	4,03	10,01
22,80	3,90	12,60
23,48	3,79	27,14
23,88	3,73	40,90
24,50	3,63	23,90
25,19	3,53	21,50
26,66	3,34	30,19
27,12	3,29	15,91
28,42	3,14	13,00
32,28	2,77	4,56

[0215] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется эндотермическим пиком при от около 102°C до около 112°C, или от около 104°C до около 110°C, или от около 106°C до около 108°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется эндотермическим пиком при около 107°C, как установлено с помощью ДСК.

[0216] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется профилем ДСК, в основном как показано на фиг. 6.

[0217] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется потерей от около 13,0 % масс. до около 14,0 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 200°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется потерей от около 13,2 % масс. до около 13,8 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 200°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется потерей около 13,5 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 200°C.

[0218] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется профилем ТГА, в основном как показано на фиг. 6.

[0219] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 5; б) профилем ДСК, как показано на фиг. 6; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 6.

[0220] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E в основном

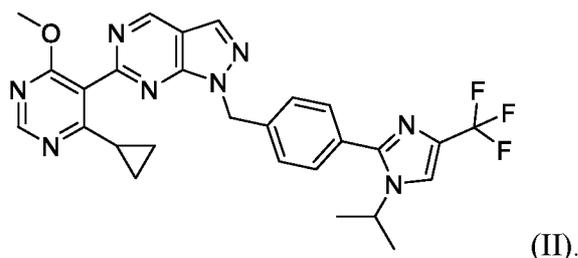
не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

[0221] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму E и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму A, или кристаллическую форму C, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму F, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2, или кристаллическую форму 8, или кристаллическую форму 9. В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму A, или кристаллическую форму C, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2.

[0222] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы E по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

5. Кристаллическая форма F

[0223] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме F 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



[0224] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F представляет собой ангидрат.

- [0225]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,7 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма F характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,7 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма F характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,7 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма F характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,7 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$, $15,8 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$, $21,8 \pm 0,2$ и $25,0 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .
- [0226]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 25.
- [0227]** В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 5 ниже.

Таблица 5а. Выбранные пики XRPD для кристаллической формы F

Положение тета] [°2	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
10,72	8,23	100,00
12,47	7,10	19,81
13,22	6,70	20,56
13,90	6,37	35,64
14,33	6,18	72,57
14,74	6,01	31,61
15,24	5,81	16,43
15,44	5,74	6,98
15,84	5,59	56,79
17,11	5,18	43,13
17,78	4,99	20,95
18,27	4,85	7,95
19,17	4,63	37,89

19,88	4,47	48,12
20,50	4,33	28,91
21,07	4,22	10,77
21,46	4,14	72,65
21,79	4,08	74,85
22,37	3,98	13,10
22,90	3,88	14,49
23,81	3,74	10,69
24,49	3,64	20,15
25,01	3,56	64,70
25,36	3,51	9,84
26,10	3,41	7,06
26,51	3,36	33,37
27,62	3,23	4,35
28,84	3,10	4,06
29,39	3,04	4,26
29,88	2,99	6,83
30,66	2,92	21,82
32,35	2,77	9,88
33,94	2,64	7,09
40,95	2,20	5,21

Таблица 5b. Пики XRPD для кристаллической формы F

Положение тета] [°2	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,19	12,30	2,62
10,72	8,23	100,00
12,47	7,10	19,81
12,71	6,97	3,80
13,22	6,70	20,56
13,90	6,37	35,64
14,33	6,18	72,57
14,74	6,01	31,61

15,24	5,81	16,43
15,44	5,74	6,98
15,84	5,59	56,79
17,11	5,18	43,13
17,78	4,99	20,95
18,27	4,85	7,95
19,17	4,63	37,89
19,88	4,47	48,12
20,50	4,33	28,91
21,07	4,22	10,77
21,46	4,14	72,65
21,79	4,08	74,85
22,37	3,98	13,10
22,90	3,88	14,49
23,81	3,74	10,69
24,49	3,64	20,15
25,01	3,56	64,70
25,36	3,51	9,84
26,10	3,41	7,06
26,51	3,36	33,37
27,62	3,23	4,35
27,89	3,20	3,24
28,84	3,10	4,06
29,39	3,04	4,26
29,88	2,99	6,83
30,66	2,92	21,82
31,42	2,85	3,23
32,35	2,77	9,88
32,90	2,72	2,67
33,94	2,64	7,09
35,53	2,53	2,42
36,64	2,45	1,59
37,63	2,39	1,25

38,57	2,33	1,67
39,11	2,30	1,39
40,95	2,20	5,21
42,17	2,14	1,51
44,00	2,06	2,18
45,61	1,99	1,20
46,75	1,94	1,44
47,64	1,91	0,73

[0228] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется эндотермическим пиком при от около 153°C до около 160°C, или от около 154°C до около 159°C, или от около 155°C до около 158°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется эндотермическим пиком при около 157°C, как установлено с помощью ДСК.

[0229] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется профилем ДСК, в основном как показано на фиг. 26.

[0230] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется по меньшей мере одним из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 25; или б) профилем ДСК, как показано на фиг. 26.

[0231] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

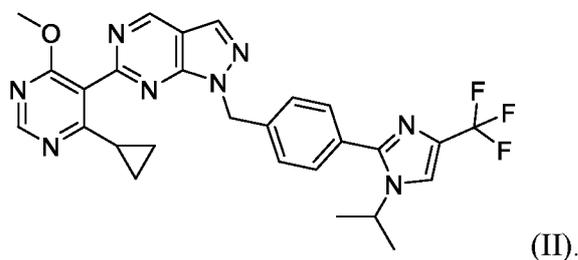
[0232] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму F и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму A, или кристаллическую форму C, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму E, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2, или кристаллическую

форму 8, или кристаллическую форму 9.

[0233] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы F по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

6. Кристаллическая форма 1

[0234] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 1 соли хлористоводородной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



[0235] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 представляет собой 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина гидрохлорида гидрат.

[0236] В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 1 составляет от около 140°C до около 145°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 1 составляет от около 140°C до около 143°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 1 составляет около 140,8°C.

[0237] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,5 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,5 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,5 \pm 0,2$, $17,2 \pm 0,2$, $19,7 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при

12,5 ± 0,2, 17,2 ± 0,2, 19,7 ± 0,2, 22,4 ± 0,2, 23,1 ± 0,2 и 23,9 ± 0,2 градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu Kα.

[0238] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 7.

[0239] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 6 ниже.

Таблица 6. Пики XRPD для кристаллической формы 1

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,63	11,58	12,85
10,23	8,65	24,44
12,53	7,07	100,00
13,41	6,60	25,51
13,92	6,36	37,74
15,40	5,75	18,89
16,34	5,43	22,09
17,20	5,16	46,14
17,76	4,99	26,80
18,76	4,73	27,32
19,66	4,52	48,32
22,39	3,97	48,78
23,06	3,86	49,26
23,93	3,72	76,96
26,59	3,35	26,56

[0240] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется эндотермическим пиком при от около 136°C до около 146°C, или от около 138°C до около 144°C, или от около 140°C до около 143°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется эндотермическим пиком при около 142,1°C, как установлено с помощью ДСК.

[0241] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется профилем ДСК, в основном как показано на фиг. 8.

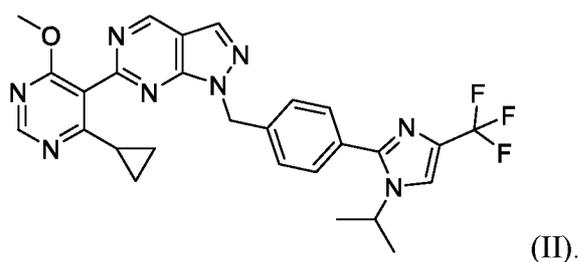
- [0242] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется потерей от около 3,0 % масс. до около 5,0 % масс. от около 30°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется потерей от около 3,5 % масс. до около 4,5 % масс. от около 30°C до около 100°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется потерей около 4,04 % масс. от около 30°C до около 100°C.
- [0243] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется профилем ТГА, в основном как показано на фиг. 8.
- [0244] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется потерей от около 12,0 % масс. до около 14,0 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 180°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется потерей от около 12,8 % масс. до около 13,4 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 180°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется потерей около 13,13 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 180°C.
- [0245] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 7; б) профилем ДСК, как показано на фиг. 8; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 8.
- [0246] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.
- [0247] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму 1 и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А, или кристаллическую форму С, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или кристаллическую форму F, или кристаллическую форму 2, или кристаллическую

форму 8, или кристаллическую форму 9. В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А, или кристаллическую форму С, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или кристаллическую форму 2.

[0248] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы 1 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

7. Кристаллическая форма 2

[0249] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 2 сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



[0250] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 представляет собой ангидрат.

[0251] В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 2 составляет от около 184°C до около 190°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 2 составляет от около 186°C до около 188°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 2 составляет около 187°C.

[0252] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$ и $26,0 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления

кристаллическая форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$, $20,8 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,5 \pm 0,2$ и $26,0 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0253] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 9.

[0254] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 7 ниже.

Таблица 7а. Выбранные пики XRPD для кристаллической формы 2

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
8,06	10,97	21,93
12,12	7,30	23,48
13,30	6,66	9,94
14,31	6,19	37,35
14,95	5,93	21,37
15,47	5,73	12,00
16,42	5,40	38,25
16,58	5,35	59,48
17,35	5,11	18,11
18,18	4,88	30,28
18,72	4,74	61,10
19,68	4,51	5,01
20,40	4,35	6,62
20,80	4,27	37,19
22,29	3,99	95,77
22,49	3,95	100,00
23,00	3,87	21,16
23,65	3,76	19,85
25,96	3,43	38,67
26,40	3,38	7,96
26,88	3,32	8,15
28,95	3,08	8,97
30,06	2,97	6,51

Таблица 7b. Пики XRPD для кристаллической формы 2

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
8,06	10,97	21,93
12,12	7,30	23,48
13,30	6,66	9,94
14,31	6,19	37,35
14,95	5,93	21,37
15,47	5,73	12,00
16,42	5,40	38,25
16,58	5,35	59,48
17,35	5,11	18,11
18,18	4,88	30,28
18,72	4,74	61,10
19,68	4,51	5,01
20,40	4,35	6,62
20,80	4,27	37,19
22,29	3,99	95,77
22,49	3,95	100,00
23,00	3,87	21,16
23,65	3,76	19,85
25,96	3,43	38,67
26,40	3,38	7,96
26,88	3,32	8,15
28,95	3,08	8,97
30,06	2,97	6,51
31,12	2,87	2,70
34,18	2,62	1,65

[0255] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется эндотермическим пиком при от около 181°C до около 191°C, или от около 183°C до около 189°C, или от около 185°C до около 187°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2

характеризуется эндотермическим пиком при около 186,0°C, как установлено с помощью ДСК.

[0256] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется профилем ДСК, в основном как показано на фиг. 10.

[0257] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется потерей от около 2,5 % масс. до около 3,5 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 170°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется потерей от около 3,0 % масс. до около 3,4 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 170°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется потерей около 3,17 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 170°C.

[0258] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется профилем ТГА, в основном как показано на фиг. 10.

[0259] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 9; б) профилем ДСК, как показано на фиг. 10; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 10.

[0260] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная.

[0261] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 11,113 Å, значением b около 12,356 Å и значением c около 24,048 Å. В других вариантах осуществления форма 2 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 3223,93 Å³.

[0262] Параметры элементарной ячейки для кристаллической формы 2 следующие:

Кристаллическая система	Моноклинная
a [Å]	11,113
b [Å]	12,356
c [Å]	24,048
α [град.]	90
β [град.]	102,48
γ [град.]	90
Объем [Å ³]	3223,93
Z , рассчитанное	4, 1,419

значение плотности [г/см ³]	
Размер кристалла [мм ³]	0,31 × 0,15 × 0,11
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 _{1/c}

[0263] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

[0264] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму 2 и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А, или кристаллическую форму С, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или кристаллическую форму F, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 8, или кристаллическую форму 9. В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А, или кристаллическую форму С, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или кристаллическую форму 1.

[0265] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы 2 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

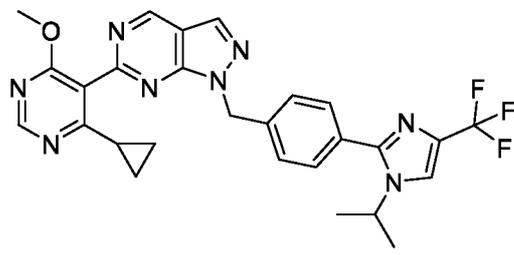
[0266] Кристаллическая форма 2 проявляет химические и физические свойства, которые являются неожиданными, и свойства биодоступности, которые являются преимущественными по сравнению с формами свободного основания. В частности, как показано на фиг. 21, 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидин по формуле (II) и гентизиновая кислота проявляют значительные взаимодействия водородной связи, несмотря на то, что являются взаимодействием между слабым основанием и слабой кислотой, соответственно.

[0267] Кроме того, как показано в примере 14, кристаллическая форма 2 неожиданно проявляет повышенные уровни перорального воздействия на организм мыши по сравнению с другими твердыми формами 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II). Например, как показано в примере 14, в некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 (сокристалл гентизиновой кислоты) проявляет более высокие уровни воздействия при около 300 мг/кг, чем кристаллическая форма А (свободное основание).

8. Кристаллическая форма 3

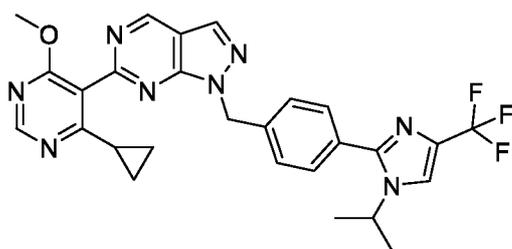
[0268] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 3 соли хлористоводородной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



[0269] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 15.

9. Кристаллическая форма 4

[0270] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 4 соли бромистоводородной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):

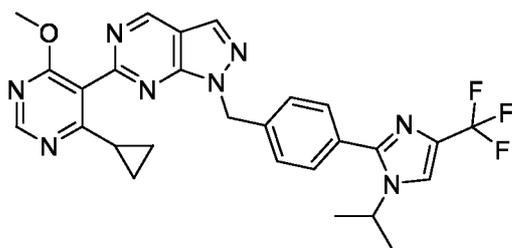


(II).

[0271] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 16.

10. Кристаллическая форма 5

[0272] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 5 соли бромистоводородной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):

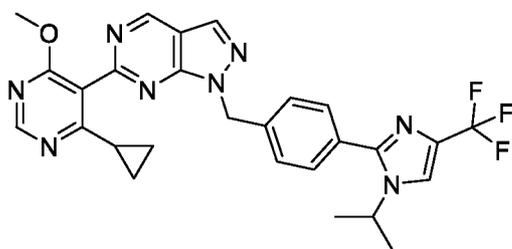


(II).

[0273] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 17.

11. Кристаллическая форма 6

[0274] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 6 соли этандисульфоновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):

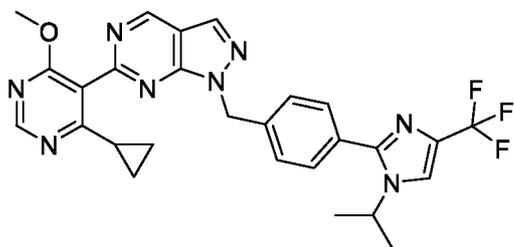


(II).

[0275] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 6 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 18.

12. Кристаллическая форма 7

[0276] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 7 соли метансульфоновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):

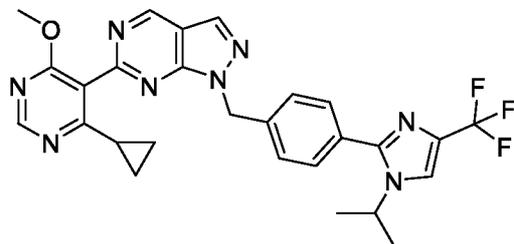


(II).

[0277] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 7 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 19.

13. Кристаллическая форма 8

[0278] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 8 сокристалла бензойной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



(II).

[0279] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 представляет собой ангидрат.

[0280] В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 8 составляет от около 100°C до около 110°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 8 составляет от около 102°C до около 108°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы 8 составляет около 105°C.

[0281] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,1 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$ и $16,5 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,1 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $19,0 \pm 0,2$ и $21,0 \pm 0,2$

градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,1 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$ и $21,0 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,1 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $21,0 \pm 0,2$, $23,0 \pm 0,2$ и $25,7 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0282] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 29.

[0283] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 8 ниже.

Таблица 8. Пики XRPD для кристаллической формы 8

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
7,39	11,95	25,5
7,98	11,08	39,2
8,44	10,47	24,9
10,24	8,63	29,7
11,02	8,02	26,5
12,13	7,29	84,4
12,48	7,09	46,2
14,19	6,24	68,4
14,66	6,04	29,9
15,25	5,80	20,7
16,00	5,53	17,3
16,52	5,36	100
16,83	5,26	29,3
17,28	5,13	29,8
18,02	4,92	50,4
18,38	4,82	25,3
18,96	4,68	90,6
19,54	4,54	35,9

21,04	4,22	69,8
21,31	4,17	35,5
21,95	4,05	39,6
22,36	3,97	60,1
22,63	3,93	39,4
22,98	3,87	74,3
23,18	3,83	39,9
23,43	3,79	33,3
24,13	3,69	13,5
24,70	3,60	19,2
25,74	3,46	78,1
26,52	3,36	27,1
26,78	3,33	14,9
27,32	3,26	11,2
28,59	3,12	31,2
28,84	3,09	38,9
29,28	3,05	15,2
29,54	3,02	13,9
29,92	2,98	12,3
30,31	2,95	16,8
30,77	2,90	20,3
31,03	2,88	13,8
31,31	2,85	13,9
31,64	2,83	9,3
32,91	2,72	9,5
33,16	2,70	13,4
33,49	2,67	10,6
33,99	2,64	8,8
34,88	2,57	9
35,81	2,51	7,7
36,40	2,47	9,4
36,64	2,45	8,4
37,04	2,42	8,3

37,40	2,40	13,6
37,66	2,39	8,3
38,19	2,35	12,7
39,39	2,29	8
39,95	2,25	7,2
40,82	2,21	7,4
41,74	2,16	7,2

[0284] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется эндотермическим пиком при от около 100°C до около 110°C, или от около 102°C до около 108°C, или от около 104°C до около 106°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется эндотермическим пиком при около 105,3°C, как установлено с помощью ДСК.

[0285] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется профилем ДСК, в основном как показано на фиг. 30.

[0286] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется потерей от около 14 % масс. до около 24 % масс. от около 120°C до около 300°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется потерей от около 16 % масс. до около 20 % масс. от около 120°C до около 300°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется потерей от около 18 % масс. до около 19 % масс. от около 120°C до около 300°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется потерей около 18,8 % масс. от около 120°C до около 300°C.

[0287] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется профилем ТГ-ИКФС, в основном как показано на фиг. 31.

[0288] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 29; б) профилем ДСК, как показано на фиг. 30; или с) профилем ТГ-ИКФС, как показано на фиг. 31.

[0289] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная.

[0290] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 10,61070(10) Å, значением b около 12,39940(10) Å и значением c около 24,15170(10) Å. В других

вариантах осуществления форма 8 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около $3114,74(4) \text{ \AA}^3$.

[0291] Параметры элементарной ячейки для кристаллической формы 8 следующие:

Кристаллическая система	Моноклинная
a [\AA]	10,61070(10)
b [\AA]	12,39940(10)
c [\AA]	24,15170(10)
α [град.]	90
β [град.]	101,4110(10)
γ [град.]	90
Объем [\AA^3]	3114,74(4)
Z, рассчитанное значение плотности [г/см^3]	4, 1,400
Размер кристалла [мм^3]	$0,047 \times 0,043 \times 0,033$
Пространственная(ые) группа(ы)	$P2_{1/n}$

[0292] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

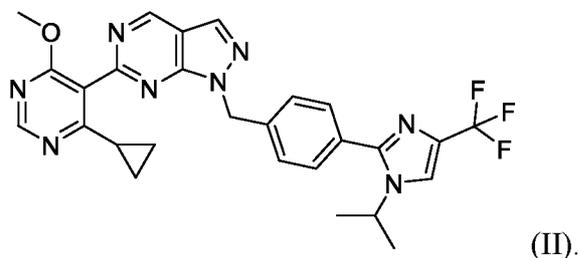
[0293] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму 8 и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А, или кристаллическую форму С, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или

кристаллическую форму F, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2, или кристаллическую форму 9.

[0294] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы 8 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

14. Кристаллическая форма 9

[0295] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 9 сокристалла салициловой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



[0296] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 представляет собой ангидрат.

[0297] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $11,0 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$ и $25,3 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $11,0 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$ и $25,3 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0298] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 33.

[0299] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 9 ниже.

Таблица 9. Пики XRPD для кристаллической формы 9

Положение [°2 тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
8,00	11,04	22,7
9,84	8,98	12,6

10,25	8,62	13,4
10,97	8,06	72,1
12,16	7,27	44,6
13,21	6,70	11,4
14,30	6,19	28,3
14,71	6,02	17,6
15,34	5,77	14,7
15,76	5,62	14
16,08	5,51	11,2
16,47	5,38	70,7
17,25	5,14	60,9
17,67	5,02	27,2
18,06	4,91	26,8
18,78	4,72	37,9
19,07	4,65	21,2
19,68	4,51	20,8
20,86	4,26	37,1
21,08	4,21	18,9
21,61	4,11	14,2
21,87	4,06	11,9
22,14	4,01	23,9
22,36	3,97	33,6
22,70	3,91	18,9
23,01	3,86	36,7
23,31	3,81	19
23,56	3,77	22
23,87	3,72	8,9
24,22	3,67	12,8
24,49	3,63	7,7
24,89	3,58	11,5
25,31	3,52	100
25,96	3,43	34,7
26,40	3,37	9,8

26,61	3,35	8,9
27,13	3,28	6,1
28,07	3,18	12,1
28,42	3,14	11,8
28,74	3,10	41,6
28,94	3,08	24,2
29,30	3,05	7,6
29,50	3,03	6,6
29,96	2,98	11,4
30,40	2,94	9
30,67	2,91	22,9
30,88	2,89	13,9
31,27	2,86	8,1
31,92	2,80	6,1
32,78	2,73	6
33,12	2,70	7,7
33,37	2,68	6,2
33,70	2,66	10,4
34,02	2,63	4,3
34,91	2,57	4,8
35,23	2,55	5
35,54	2,52	5,9
35,81	2,51	5,5
36,33	2,47	5,4
36,72	2,45	6,7
37,10	2,42	5,9
37,47	2,40	7,3
38,06	2,36	10,1
38,60	2,33	4,6
39,33	2,29	5
39,69	2,27	5,3
40,01	2,25	13
40,65	2,22	5

40,90	2,20	4,2
41,35	2,18	4,2

[0300] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется профилем ^1H ЯМР, в основном как показано на фиг. 34.

[0301] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется по меньшей мере одним следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 33; или б) профилем ^1H ЯМР, как показано на фиг. 34.

[0302] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная.

[0303] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 10,8387(11) Å, значением b около 12,3761(12) Å и значением c около 24,242(2) Å. В других вариантах осуществления форма 9 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 3173,1(5) Å³.

[0304] Параметры элементарной ячейки для кристаллической формы 9 следующие:

Кристаллическая система	Моноклинная
a [Å]	10,8387(11)
b [Å]	12,3761(12)
c [Å]	24,242(2)
α [град.]	90
β [град.]	102,631(5)
γ [град.]	90
Объем [Å ³]	3173,1(5)
Z , рассчитанное значение плотности [г/см ³]	4, 1,408
Размер кристалла [мм ³]	0,08 × 0,06 × 0,05
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 _{1/c}

[0305] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления

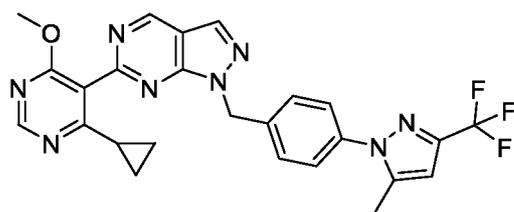
кристаллическая форма 9 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

[0306] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму 9 и вторую твердую форму соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (II) представляет собой кристаллическую форму А, или кристаллическую форму С, или кристаллическую форму D, или кристаллическую форму Е, или кристаллическую форму F, или кристаллическую форму 1, или кристаллическую форму 2, или кристаллическую форму 8.

[0307] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы 9 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (II).

В. соединение по формуле (III)

[0308] В одном аспекте настоящее изобретение относится к твердой форме 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III):



(III),

или его фармацевтически приемлемой соли.

[0309] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой аморфную форму соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления аморфная форма представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по

меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

[0310] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть аморфной формы по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (III).

[0311] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой кристаллическую форму соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.

[0312] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (III) выбрана из группы, состоящей из:

а) кристаллической формы A1, где форма A1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градусов два тета; и

б) кристаллической формы B1, где форма B1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$ и $22,6 \pm 0,2$ градусов два тета.

[0313] В некоторых вариантах осуществления твердая форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль или сокристалл образован между 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидином по формуле (III) и фармацевтически приемлемой кислотой.

[0314] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, адипиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, транс-коричной кислоты, лимонной кислоты, этандисульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, гликолевой

кислоты, капроновой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, R-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, сахараина, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-виннокаменной кислоты, ванилиновой кислоты, ванилина, этилмальтола, галлиевой кислоты, сложного этилового эфира галлиевой кислоты, 4-гидроксибензойной кислоты, сложного метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты, 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты, никотинамида, L-пролина и D-сорбита. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты и гентизиновой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной или более гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное одной гидроксигруппой, представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное двумя гидроксигруппами, представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой производное бензойной кислоты, замещенное тремя гидроксигруппами. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты, замещенное

тремя гидроксигруппами, представляет собой галлиевую кислоту. В некоторых вариантах осуществления производное бензойной кислоты выбрано из группы, состоящей из салициловой кислоты, гентизиновой кислоты и галлиевой кислоты. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой хлористоводородную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бензойную кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой салициловую кислоту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая кислота представляет собой галлиевую кислоту.

[0315] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III) представляет собой аморфную форму. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления аморфная форма характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.

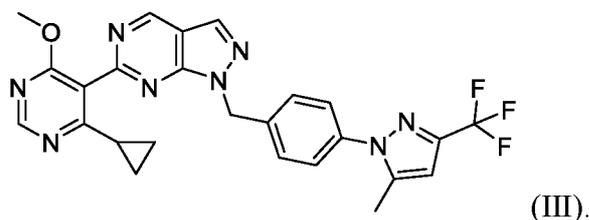
[0316] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль или сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III) представляет собой кристаллическую форму.

[0317] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль или сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III) представляет собой его гидрат, ангидрат или сольват.

[0318] В разделах ниже рассматриваются твердые формы соединения по формуле (III), которые были идентифицированы, и отдельные свойства таких твердых форм.

1. Кристаллическая форма A1

[0319] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме А1 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III):



[0320] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 представляет собой ангидрат.

[0321] В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы А1 составляет от около 148°C до около 152°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы А1 составляет от около 150°C до около 152°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы А1 составляет около 150,5°C.

[0322] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $8,1 \pm 0,2$, $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $20,6 \pm 0,2$, $22,2 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0323] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 11.

[0324] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 10 ниже.

Таблица 10а. Пики XRPD для кристаллической формы А1

Положение [°2	d-интервал	Отн. инт.
---------------	------------	-----------

тета]	[Å]	[%]
8,09	10,93	22,58
12,30	7,20	4,82
12,96	6,83	6,73
13,97	6,34	8,89
16,15	5,49	100,00
16,66	5,32	55,77
17,11	5,18	34,30
18,08	4,91	19,54
18,95	4,68	7,76
19,90	4,46	10,05
20,59	4,31	36,39
22,18	4,01	37,56
24,30	3,66	23,74
24,81	3,59	43,37
25,64	3,47	10,28
27,61	3,23	4,36
28,15	3,17	6,48
32,72	2,74	2,99

[0325] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется эндотермическим пиком при от около 146°C до около 154°C, или от около 148°C до около 152°C, или от около 150°C до около 152°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется эндотермическим пиком при около 150,5°C, как установлено с помощью ДСК.

[0326] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется профилем ДСК, в основном как показано на фиг. 12.

[0327] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется потерей от около 0,90 % масс. до около 1,0 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется потерей от около 0,92 % масс. до около 0,98 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется потерей

около 0,95 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C.

[0328] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется профилем ТГА, в основном как показано на фиг. 12.

[0329] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 11; b) профилем ДСК, как показано на фиг. 12; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 12.

[0330] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная.

[0331] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 12,545 Å, значением b около 8,640 Å и значением c около 21,660 Å. В других вариантах осуществления форма A характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 2336,13 Å³.

[0332] Параметры элементарной ячейки для кристаллической формы A1 следующие:

Кристаллическая система	Моноклинная
a [Å]	12,545
b [Å]	8,640
c [Å]	21,660
α [град.]	90
β [град.]	95,66
γ [град.]	90
Объем [Å ³]	2336,13
Z, рассчитанное значение плотности [г/см ³]	4, 1,440
Размер кристалла [мм ³]	0,11 × 0,04 × 0,03
Пространственная(ые) группа(ы)	P2 _{1/c}

[0333] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах

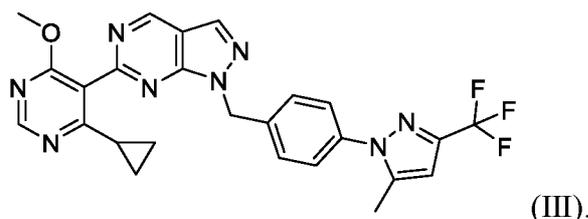
осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма А1 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 80%.

[0334] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму А1 и вторую твердую форму соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по формуле (III) представляет собой кристаллическую форму В1.

[0335] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы А1 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (III).

2. Кристаллическая форма В1

[0336] В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме В1 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина по формуле (III):



[0337] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 представляет собой ангидрат.

[0338] В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы В1 составляет от около 160°C до около 164°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы В1 составляет от около 161°C до около 163°C. В некоторых вариантах осуществления точка плавления кристаллической формы В1 составляет около 162,1°C.

[0339] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$ и $22,6 \pm$

0,2 градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $22,6 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α . В другом варианте осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$, $20,7 \pm 0,2$, $22,6 \pm 0,2$, $24,2 \pm 0,2$ градусов два тета при измерении с помощью излучения Cu K α .

[0340] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется дифрактограммой XRPD, в основном как показано на фиг. 13.

[0341] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется тремя или более, четырьмя или более, пятью или более или шестью или более пиками XRPD, изложенными в таблице 11 ниже.

Таблица 11. Пики XRPD для кристаллической формы В1

Положение [2θ тета]	d-интервал [Å]	Отн. инт. [%]
8,01	11,03	11,74
12,90	6,86	12,61
14,48	6,12	11,39
16,05	5,52	100,00
16,66	5,32	30,88
17,10	5,19	41,89
18,04	4,92	25,85
19,93	4,45	18,66
20,67	4,30	33,18
22,12	4,02	26,81
22,57	3,94	26,19
23,25	3,83	8,24
24,17	3,68	37,94
24,74	3,60	56,78
25,74	3,46	10,79
27,38	3,26	5,60

- [0342] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется эндотермическим пиком при от около 156°C до около 166°C, или от около 159°C до около 163°C, или от около 160°C до около 162°C, как установлено с помощью ДСК. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется эндотермическим пиком при около 161,2°C, как установлено с помощью ДСК.
- [0343] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется профилем ДСК, в основном как показано на фиг. 14.
- [0344] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется потерей от около 1,0 % масс. до около 2,0 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется потерей от около 1,2 % масс. до около 1,8 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется потерей около 1,58 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C.
- [0345] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется профилем ТГА, в основном как показано на фиг. 14.
- [0346] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется по меньшей мере двумя из следующего: а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 13; b) профилем ДСК, как показано на фиг. 14; или с) профилем ТГА, как показано на фиг. 14.
- [0347] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 в основном не содержит других полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма В1 характеризуется полиморфной чистотой по меньшей мере 70%, или по меньшей мере 75%, или по меньшей мере 80%, или по меньшей мере 85%, или по меньшей мере 86%, или по меньшей мере 87%, или по меньшей мере 88%, или по меньшей мере 89%, или по меньшей мере 90%, или по меньшей мере 91%, или по меньшей мере 92%, или по меньшей мере 93%, или по меньшей мере 94%, или по меньшей мере 95%, или по меньшей мере 96%, или по меньшей мере 97%, или по меньшей мере 98%, или по меньшей мере 99%.
- [0348] В другом аспекте настоящее изобретение относится к смеси, содержащей кристаллическую форму В1 и вторую твердую форму соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления вторая твердая форма соединения по

формуле (III) представляет собой кристаллическую форму A1.

[0349] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к смеси, содержащей большую часть кристаллической формы B1 по сравнению с другими твердыми формами соединения по формуле (III).

III. Фармацевтические композиции

[0350] Твердые формы соединения по формуле (I), 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) и 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III), как раскрыто в данном документе, и их смеси могут быть введены млекопитающему в форме неочищенного химического вещества без присутствия каких-либо других компонентов, или соединения по настоящему изобретению также могут быть введены млекопитающему как часть фармацевтической композиции, содержащей соединение в сочетании с подходящим фармацевтически приемлемым носителем (см., например, Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drugfacts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)). Такой носитель может быть выбран из фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и вспомогательных компонентов. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемая среда-носитель» охватывает любой из стандартных фармацевтических носителей, растворителей, поверхностно-активных веществ или сред-носителей. Стандартные фармацевтические носители и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995.

[0351] Твердые формы соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III), раскрытые в данном документе, и их смеси, могут быть введены субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интрастернальными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0352] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A соединения

по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0353] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма C соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0354] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма D соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0355] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма E соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0356] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма F соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0357] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 1 соли хлористоводородной кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0358] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 2 сокристалла гентизиновой кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии),

ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0359] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 3 соли хлористоводородной кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратермальными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0360] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 4 соли бромистоводородной кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратермальными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0361] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 5 соли бромистоводородной кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратермальными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0362] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 6 соли этандисульфоновой кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратермальными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0363] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 7 соли метансульфоновой кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратермальными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0364] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 8 сокристалла бензойной кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам

пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0365] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма 9 сокристалла салициловой кислоты соединения по формуле (II) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0366] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма A1 соединения по формуле (III) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0367] В некоторых вариантах осуществления кристаллическая форма B1 соединения по формуле (III) может быть введена субъектам пероральными, парентеральными (например, подкожными, внутривенными, внутримышечными, интратеральными методиками и методиками инфузии), ректальными, интраназальными, местными или трансдермальными (например, с использованием пластыря) путями.

[0368] В другом аспекте настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме, содержащей одну или более твердых форм соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III), как раскрыто в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей. Твердые лекарственные формы могут включать без ограничения таблетки, капсулы, пилюли, гранулы, порошки, саше, жевательные таблетки и пленки.

[0369] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердой лекарственной форме, содержащей соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где твердая лекарственная форма представлена для применения в способе лечения рака.

- [0370]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одну или более твердых форм соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) и соединения по формуле (III), как раскрыто в данном документе, и один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.
- [0371]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму А соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму С соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму D соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму Е соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму F соединения по формуле (II).
- [0372]** В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 1 соли хлористоводородной кислоты соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 2 сокристалла гентизиновой кислоты соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 3 соли хлористоводородной кислоты соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 4 соли бромистоводородной кислоты соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 5 соли бромистоводородной кислоты соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 6 соли этандисульфоновой кислоты соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 7 соли метансульфонової кислоты соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 8 сокристалла бензойной кислоты соединения по формуле (II). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму 9 сокристалла салициловой кислоты соединения по формуле (II). В некоторых

вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит аморфную форму соединения по формуле (II).

[0373] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смесь двух или более твердых форм соединения по формуле (II).

[0374] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму A1 соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит кристаллическую форму B1 соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит аморфную форму соединения по формуле (III).

[0375] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит смесь двух или более твердых форм соединения по формуле (III).

[0376] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой перорально приемлемую лекарственную форму, содержащую одну или более кристаллических форм A, C, D, E, F, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 и 9 и аморфную форму соединения по формуле (II).

[0377] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой перорально приемлемую лекарственную форму, содержащую одну или более кристаллических форм A1 и B1 и аморфную форму соединения по формуле (III).

[0378] В некоторых вариантах осуществления перорально приемлемая лекарственная форма может включать без ограничения капсулы, таблетки, водные суспензии и растворы.

[0379] Для перорального введения в фармацевтическую композицию могут быть включены известные носители. Например, микрокристаллическая целлюлоза, цитрат натрия, карбонат кальция, дикальцийфосфат и глицин могут быть использованы наряду с различными разрыхлителями, такими как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или крахмал тапиоки), метилцеллюлоза, альгиновая кислота и определенные сложные силикаты, вместе с гранулирующими связующими, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и аравийская камедь, могут быть включены в таблетку. Кроме того, смазывающие средства, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто применяются для составления таблеток. Твердые композиции подобного типа могут также использоваться в качестве наполнителей в желатиновых капсулах.

Предпочтительные материалы в этой связи включают лактозу или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если водные суспензии и/или эликсиры желательны для перорального введения, активный ингредиент может быть объединен с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями, и, при желании, эмульгирующими и/или суспендирующими средствами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные подобные комбинации.

[0380] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой парентеральный состав, содержащий одну или более кристаллических форм А, С, D, E, F, 1, 2, 3, 4, 5, 6,7, 8 и 9 и аморфную форму соединения по формуле (II).

[0381] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция представляет собой парентеральный состав, содержащий одну или более кристаллических форм А1 и В1 и аморфную форму соединения по формуле (III).

[0382] Для парентерального введения растворы, содержащие твердую форму соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III), могут быть получены в кунжутном или арахисовом масле, в водном пропиленгликоле или в стерильной воде или солевом растворе. При необходимости водные растворы должны быть соответствующим образом забуференными (предпочтительно рН больше 8), а жидкий разбавитель сначала должен быть изотоническим с помощью достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Такие водные растворы являются подходящими для внутривенных инъекций. Масляные растворы являются подходящими для внутрисуставных, внутримышечных и подкожных инъекций. Получение всех этих растворов в стерильных условиях легко осуществляется с помощью стандартных фармацевтических методик, хорошо известных специалистам в данной области.

[0383] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть получена в виде жидкой суспензии или раствора с использованием жидкости, такой как масло, вода, спирт и их комбинации.

[0384] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть получена в виде стерильного инъекционного препарата, который может представлять собой водные или маслянистые суспензии. Такие суспензии могут быть составлены в соответствии с методиками, известными в данной области техники.

- [0385] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть введена в форме суппозитория для ректального введения.
- [0386] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также может быть введена местно, в частности, если цель лечения включает области или органы, легко доступные для местного нанесения, в том числе заболевания глаз, кожи или нижнего отдела кишечного тракта. Местное применение для нижнего отдела кишечного тракта может быть осуществлено в виде состава для ректальных суппозитория (см. выше) или в виде подходящего состава для клизмы. Также могут использоваться трансдермальные пластыри местного действия. Для местного применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, лосьона или крема, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях.
- [0387] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также может вводиться офтальмологически и составляться в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе, отрегулированном по pH, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе, отрегулированном по pH, либо с консервантом, таким как бензилалкония хлорид, либо без него. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть составлены в виде мази, такой как вазелин.
- [0388] В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция также может вводиться путем назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области фармацевтического составления, и могут быть получены в виде растворов в солевом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих средств.
- [0389] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции для использования при введении *in vivo* могут быть стерильными. Это легко достигается путем фильтрации через, например, стерильные фильтрационные мембраны.
- [0390] Фармацевтические композиции в объеме настоящего изобретения включают все композиции, в которых твердая форма соединения по формуле (I), соединения

по формуле (II) или соединения по формуле (III) объединена с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями. В одном варианте осуществления твердая форма соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) присутствует в композиции в количестве, эффективном для достижения намеченной терапевтической цели.

[0391] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть введены любому пациенту, который может испытать благоприятное воздействие твердой формы соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III). В первую очередь к таким пациентам относятся млекопитающие, *например*, люди и домашние животные, хотя раскрытие не предполагает такого ограничения. В одном варианте осуществления пациентом является человек.

[0392] В другом аспекте настоящее изобретение относится к наборам, которые содержат твердую форму соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III), упакованные таким образом, чтобы облегчить их применение для практического осуществления способов по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления набор включает твердую форму соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) (или их композиции), упакованную в контейнер, такой как герметичная бутылка или сосуд, с этикеткой, прикрепленной к контейнеру или включенной в набор, которая описывает применение соединения или композиции при практическом осуществлении способа по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления соединение или композиция упакованы в стандартную лекарственную форму. Набор дополнительно может включать устройство, подходящее для введения композиции в соответствии с предполагаемым путем введения. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к набору, который содержит твердую форму соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и инструкции для введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата пациенту с раком.

[0393] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей твердую форму соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый

носитель или разбавитель, где фармацевтическая композиция представлена для применения в способе лечения рака.

IV. Способы лечения

[0394] Твердые формы соединения по формуле (I), 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) и 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III), как раскрыто в данном документе, и их смеси, могут быть использованы для ингибирования активности белка USP1. Например, в некоторых вариантах осуществления способ ингибирования белка USP1 предусматривает приведение в контакт белка USP1 с твердой формой соединения по формуле (I), соединения по формуле (II), соединения по формуле (III) или их комбинациями. Приведение в контакт может проходить *in vitro* или *in vivo*.

[0395] В некоторых вариантах осуществления твердая форма соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) может использоваться для лечения «расстройства, опосредованного белком USP1». Расстройство, опосредованное белком USP1, представляет собой любое патологическое состояние, в котором белок USP1, как известно, играет определенную роль. В некоторых вариантах осуществления расстройство, опосредованное белком USP1, представляет собой пролиферативное заболевание, такое как рак.

[0396] В настоящем документе представлены различные способы лечения заболеваний и расстройств с помощью твердых форм соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III). Примеры заболеваний и расстройств, которые могут лечить с помощью твердых форм, включают без ограничения рак.

[0397] В некоторых вариантах осуществления представлены способы лечения рака с помощью твердых форм соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III). Такие способы предусматривают введение субъекту с раком терапевтически эффективного количества соединения твердой формы соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III).

- [0398]** В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению твердой формой, раскрытой в данном документе, выбран из гематологического рака, лимфатического рака и рака, лишенного пути репарации ДНК. В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой рак, включающий раковые клетки с мутацией в гене, кодирующем p53. В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению, представляет собой рак, включающий раковые клетки с мутацией потери функции в гене, кодирующем p53.
- [0399]** В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению твердой формой, раскрытой в данном документе, выбран из немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), остеосаркомы, рака яичников и рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников или рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичников. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.
- [0400]** В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению твердой формой, раскрытой в данном документе, выбран из группы, состоящей из рака костей, в том числе остеосаркомы и хондросаркомы; рака головного мозга, в том числе глиомы, глиобластомы, астроцитомы, медуллобластомы и менингиомы; рака мягких тканей, в том числе рабиоидной опухоли и саркомы; рака почки; рака мочевого пузыря; рака кожи, в том числе меланомы; и рака легких, в том числе немелкоклеточного рака легких.
- [0401]** В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение одной или более твердых форм, раскрытых в данном документе, нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение одной или более фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, нуждающемуся в этом пациенту. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение одной или более твердых лекарственных форм, раскрытых в данном документе, нуждающемуся в этом пациенту.
- [0402]** В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом

пациенту твердой формы, как раскрыто в данном изобретении, или ее фармацевтически приемлемой формы, выбранной из группы, состоящей из кристаллической формы А, кристаллической формы С, кристаллической формы D, кристаллической формы Е, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы А1, кристаллической формы В1 и их смесей. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы А. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы F. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 8. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 9. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы А1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы В1.

[0403] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту твердой формы, как раскрыто в данном изобретении, или ее фармацевтически приемлемой формы, выбранной из группы, состоящей из кристаллической формы А, кристаллической формы С, кристаллической формы D, кристаллической формы Е, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3,

кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы A1, кристаллической формы B1 и их смесей. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы A. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы F. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 8. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 9. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы A1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака молочной железы, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы B1.

[0404] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту твердой формы, как раскрыто в данном изобретении, или ее фармацевтически приемлемой формы, выбранной из группы, состоящей из кристаллической формы A, кристаллической формы C, кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы A1,

кристаллической формы В1 и их смесей. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы А. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы F. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 2. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 8. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы 9. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы А1. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака яичников, предусматривающему введение нуждающемуся в этом пациенту кристаллической формы В1.

[0405] В настоящем документе представлены различные способы лечения рака с помощью соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III). В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) вводится субъекту с раком, где рак включает раковые клетки с повышенными уровнями RAD18. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD18 представляют собой повышенные уровни белка RAD18. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD18 представляют собой повышенные уровни белка RAD18 мРНК. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD18 (например, белка RAD18 и/или RAD18 мРНК) были установлены (например, в образце рака, полученном от субъекта) перед введением. То есть, в некоторых вариантах осуществления рак субъекта был проверен на наличие белка RAD18 или мРНК до начала лечения

ингибитором USP1.

- [0406]** В некоторых вариантах осуществления такие способы для лечения рака предусматривают (a) идентификацию рака у субъекта как рака, чувствительного к ингибитору USP1, а затем (b) введение субъекту терапевтически эффективного количества твердой формы соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) субъекту.
- [0407]** В некоторых вариантах осуществления такие способы предусматривают (a) установление уровней RAD18 (например, белка RAD18 и/или RAD18 мРНК) в раковых клетках (например, в образце рака, полученном от субъекта), а затем (b) введение терапевтически эффективного количества соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) субъекту с раком, включающему клетки с повышенными уровнями RAD18.
- [0408]** В некоторых вариантах осуществления такие способы предусматривают введение субъекту с трижды негативным раком молочной железы терапевтически эффективного количества соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III).
- [0409]** В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, где рак представляет собой рак, дефицитный по гомологичной рекомбинации. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, где рак включает раковые клетки с мутацией в гене, кодирующем p53. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, где рак включает раковые клетки с мутацией потери функции в гене, кодирующем p53. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, который не имеет дефекта в пути гомологичной рекомбинации.
- [0410]** В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, где рак представляет собой BRCA1 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, где рак представляет собой BRCA2 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления соединение

по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, где рак представляет собой BRCA1 мутантный рак и BRCA2 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак не представляет собой BRCA1 мутантный рак или BRCA2 мутантный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак BRCA1 с дефицитом. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак BRCA2 с дефицитом. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак BRCA1 с дефицитом и рак BRCA2 с дефицитом.

[0411] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, где рак представляет собой рак, резистентный к ингибитору PARP. В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют для лечения рака, где рак представляет собой рак BRCA1, резистентный к ингибитору PARP.

[0412] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой мутантный рак BRCA1 и/или BRCA2, где рак включает клетки с повышенными уровнями RAD18, например, где повышенные уровни RAD18 по меньшей мере такие же высокие, как уровни белка RAD18 и/или мРНК в клетках ES2 или где повышенные уровни RAD18 выше, чем уровни белка RAD18 и/или мРНК в клетках HEP3B217. В некоторых вариантах осуществления трижды негативный рак молочной железы представляет собой мутантный рак BRCA1 и/или BRCA2.

[0413] В некоторых случаях рак представляет собой солидный рак. В некоторых случаях рак представляет собой гематологический/лимфатический рак. В некоторых случаях рак представляет собой рак с дефицитом пути репарации ДНК. В некоторых случаях рак представляет собой рак, дефицитный по гомологичной рекомбинации. В некоторых случаях рак включает раковые клетки с мутацией в гене, кодирующем p53. В некоторых случаях рак включает раковые клетки с мутацией потери функции в гене, кодирующем p53. В некоторых случаях рак выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), остеосаркомы, рака яичников и рака молочной железы (в том числе трижды негативного рака молочной железы). В некоторых случаях рак представляет собой рак яичников или рак молочной железы (в том числе трижды негативный рак молочной железы). В некоторых случаях рак представляет собой рак яичников. В некоторых случаях рак представляет собой рак молочной железы (в том числе

трижды негативный рак молочной железы).

[0414] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами для лечения рака. Сообщалось, что статус p53 определяет чувствительность к ингибиторам PARP под воздействием ионизирующего излучения во многих типах BRCA1 и HR-профицитных опухолей (Sizemore *et al.*, *Mol. Cancer Res.* 16: 1092-1102 (2018)). Как показано ниже, виды мутантного рака p53 и виды мутантного рака BRCA обладают повышенной чувствительностью к ингибиторам USP1. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) используют в комбинации с ингибитором PARP для лечения рака.

[0415] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению одной или более твердых форм, раскрытых в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению одной или более фармацевтических композиций, раскрытых в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению одной или более твердых лекарственных форм, раскрытых в данном документе, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

[0416] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению одной или более твердых форм, как раскрыто в данном документе, или их фармацевтически приемлемым солям, выбранным из группы, состоящей из кристаллической формы А, кристаллической формы С, кристаллической формы D, кристаллической формы Е, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы А1, кристаллической формы В1 и их смесей, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы А для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы F для

изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 2 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 8 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 9 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы A1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы B1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.

[0417] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению одной или более твердых форм, как раскрыто в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, выбранных из группы, состоящей из кристаллической формы A, кристаллической формы C, кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы A1, кристаллической формы B1 и их смесей, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы A для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы F для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 2 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления

настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 8 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 9 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы A1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы B1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака молочной железы.

[0418] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению одной или более твердых форм, как раскрыто в данном документе, или их фармацевтически приемлемым солям, выбранным из группы, состоящей из кристаллической формы A, кристаллической формы C, кристаллической формы D, кристаллической формы E, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы A1, кристаллической формы B1 и их смесей, для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы A для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы F для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 2 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 8 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы 9 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее

изобретение относится к применению кристаллической формы А1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению кристаллической формы В1 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака яичников.

[0419] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердой форме соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где твердая форма представлена для применения в способе лечения рака.

[0420] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым формам, как раскрыто в данном документе, или их фармацевтически приемлемым солям, выбранным из группы, состоящей из кристаллической формы А, кристаллической формы С, кристаллической формы D, кристаллической формы Е, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы А1, кристаллической формы В1 и их смесей, для применения в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме А для применения в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме F для применения в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 1 для применения в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 2 для применения в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 8 для применения в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 9 для применения в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме А1 для применения в способе лечения рака. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме В1 для применения в способе лечения рака.

[0421] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым формам, как раскрыто в данном документе, или их фармацевтически

приемлемым солям, выбранным из группы, состоящей из кристаллической формы А, кристаллической формы С, кристаллической формы D, кристаллической формы Е, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы А1, кристаллической формы В1 и их смесей, для применения в способе лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме А для применения в способе для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме F для применения в способе для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 1 для применения в способе для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 2 для применения в способе для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 8 для применения в способе для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 9 для применения в способе для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме А1 для применения в способе для лечения рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме В1 для применения в способе для лечения рака молочной железы.

[0422] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к твердым формам, как раскрыто в данном документе, или их фармацевтически приемлемым солям, выбранным из группы, состоящей из кристаллической формы А, кристаллической формы С, кристаллической формы D, кристаллической формы Е, кристаллической формы F, кристаллической формы 1, кристаллической формы 2, кристаллической формы 3, кристаллической формы 4, кристаллической формы 5, кристаллической формы 6, кристаллической формы 7, кристаллической формы 8, кристаллической формы 9, кристаллической формы А1, кристаллической формы В1 и их смесей, для применения в способе лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической

форме А для применения в способе для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме F для применения в способе для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 1 для применения в способе для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 2 для применения в способе для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 8 для применения в способе для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме 9 для применения в способе для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме A1 для применения в способе для лечения рака яичников. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к кристаллической форме B1 для применения в способе для лечения рака яичников.

V. Способы получения

[0423] В одном аспекте настоящее изобретение относится к способам получения твердой формы соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III).

[0424] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает:

- a) добавление подходящего количества соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) к подходящему количеству подходящей системы растворителей с получением суспензии;
- b) перемешивание суспензии; и
- c) сбор твердого продукта из стадии b).

[0425] В некоторых вариантах осуществления подходящую фармацевтически приемлемую кислоту добавляют на стадии a).

[0426] В некоторых вариантах осуществления подходящая система растворителей выбрана из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, циклогексана, дихлорметана, диметилацетамида, диметилсульфоксида, этанола, этилацетата, изопропилового спирта, изопропилацетата, метанола, метилэтилкетона, 4-метил-2-пентанона, метил-трет-бутилового эфира, 2-метилтетрагидрофурана, н-гептана, н-

метилпирролидона, тетрагидрофурана, толуола, воды и их смесей. В некоторых вариантах осуществления подходящая система растворителей выбрана из группы, состоящей из этилацетата, н-гептана и их смесей.

- [0427] В некоторых вариантах осуществления способ предусматривает:
- а) растворение подходящего количества соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) в подходящем количестве подходящего растворителя с получением раствора;
 - б) добавление подходящего количества подходящего антирастворителя;
 - в) добавление затравочных кристаллов твердой формы соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III);
 - г) перемешивание полученной суспензии; и
 - д) сбор твердого продукта, полученного на стадии г).
- [0428] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает добавление подходящей фармацевтически приемлемой кислоты на стадии а).
- [0429] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает добавление подходящего антирастворителя после стадии в) и перед стадией г).
- [0430] В некоторых вариантах осуществления подходящий растворитель и антирастворитель выбраны из группы, состоящей из ацетонитрила, ацетона, циклогексана, дихлорметана, диметилацетамида, диметилсульфоксида, этанола, этилацетата, изопропилового спирта, изопропилацетата, метанола, метилэтилкетона, 4-метил-2-пентанона, метил-трет-бутилового эфира, 2-метилтетрагидрофурана, н-гептана, н-метилпирролидона, тетрагидрофурана, толуола, воды и их смесей. В некоторых вариантах осуществления подходящий растворитель и антирастворитель выбраны из группы, состоящей из этилацетата, н-гептана и их смесей. В некоторых вариантах осуществления подходящим растворителем является этилацетат. В некоторых вариантах осуществления подходящим антирастворителем является н-гептан.
- [0431] В некоторых вариантах осуществления соединение по формуле (I), соединение по формуле (II) или соединение по формуле (III) добавляют к подходящей системе растворителей при температуре от около комнатной температуры до около 100°C, или от около комнатной температуры до около 75°C,

или от около комнатной температуры до около 50°C, или от около комнатной температуры до около 40°C. В некоторых вариантах осуществления соединения по формуле (I), соединения по формуле (II) или соединения по формуле (III) добавляют к подходящей системе растворителей при температуре около комнатной.

[0432] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы 2 сокристалла гентизиновой кислоты соединения по формуле (II), при этом способ предусматривает:

- a) добавление подходящего количества 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и гентизиновой кислоты к подходящему количеству подходящей системы растворителей при комнатной температуре с получением суспензии;
- b) перемешивание суспензии со стадии a); и
- c) сбор твердого продукта из стадии b).

[0433] В некоторых вариантах осуществления подходящая система растворителей выбрана из группы, состоящей из этилацетата, n-гептана и их смесей.

[0434] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу получения кристаллической формы 2 сокристалла гентизиновой кислоты соединения по формуле (II), при этом способ предусматривает:

- a) растворение подходящего количества 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина и гентизиновой кислоты в подходящем количестве подходящего растворителя при комнатной температуре с получением раствора;
- b) добавление подходящего количества подходящего антирастворителя;
- c) добавление затравочных кристаллов кристаллической формы 2 сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II);
- d) перемешивание полученной суспензии; и
- e) сбор твердого продукта, полученного на стадии d).

[0435] В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно предусматривает добавление подходящего антирастворителя после стадии c) и перед стадией d).

- [0436]** В некоторых вариантах осуществления подходящий растворитель представляет собой этилацетат. В некоторых вариантах осуществления подходящим антирастворителем является н-гептан.
- [0437]** В одном аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме А 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.
- [0438]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме С 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.
- [0439]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме D 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.
- [0440]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме E 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.
- [0441]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме F 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.
- [0442]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 1 соли хлористоводородной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.
- [0443]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 2 сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1Н-имидазол-2-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.
- [0444]** В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической

форме 8 сокристалла бензойной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.

[0445] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме 9 сокристалла салициловой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II), полученной любым из способов, описанным в данном документе.

[0446] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме A1 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III), полученной любым из способов, описанным в данном документе.

[0447] В другом аспекте настоящее изобретение относится к кристаллической форме B1 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III), полученной любым из способов, описанным в данном документе.

ПРИМЕРЫ

А. Аббревиатуры и сокращения

XRPD	Порошковая рентгеновская дифракция
PLM	Микроскопия в поляризованном свете
TGA	Термогравиметрический анализ
ДСК	Дифференциальная сканирующая калориметрия
P/AP	Растворитель/антирастворитель
К. т.	Комнатная температура/температура окружающей среды
RH	Относительная влажность
ACN	Ацетонитрил
CHCl ₃	Хлороформ
DCM	Дихлорметан
DMAc	N,N-диметилацетамид

DMCO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
H ₂ O	Вода
IPA	Изопропиловый спирт
IPAc	Изопропилацетат
MeOH	Метанол
MEK	Метилэтилкетон
MIBK	4-Метил-2-пентанон(метил- <i>изо</i> -бутилкетон)
MTBE	Метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
NMP	N-метил-2-пирролидон
THF	Тetraгидрофуран
2-MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран
C _{max}	Максимальная наблюдаемая концентрация в плазме
T _{max}	Время для достижения C _{max}
AUC _{last}	Площадь под кривой зависимости плазменной концентрации от времени от нулевого момента времени до времени последней измеряемой концентрации
T _{1/2}	Период полувыведения
NOD/SCID	Мыши, гомозиготные по спонтанной мутации <i>Prkdc^{scid}</i> , с тяжелым комбинированным иммунодефицитом

В. Экспериментальные способы

Условия приборов

[0448] Дифрактограммы порошковой рентгеновской дифракции (XRPD) измеряли с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра X'Pert 3 с использованием Cu- α излучения. Каждый образец распределяли на середине кремниевого держателя с нулевым фоном. Напряжение и силу тока трубки устанавливали на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Использовали непрерывное сканирование в режиме два тета (2θ) с шагом 46,7 секунд от 3° до $40^\circ 2\theta$. Условия анализа XRPD приведены в

таблице ниже.

Параметры	Режим отражения
Модель	X' Pert3
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, $K\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1,540598, $K\alpha_2$ (Å): 1,544426 Отношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50
Параметры рентгеновской трубки	45 кВ, 40 мА
Щель расходимости	1/8°
Режим сканирования	Непрерывный
Диапазон сканирования (°2θ)	3°-40°
Время шага сканирования (с)	46,7
Размер шага (°2θ)	0,0263
Время испытания	5 мин 4 с

[0449] Для характеристики кристаллической формы F дифрактограммы XRPD измеряли с помощью порошкового рентгеновского дифрактометра PANalytical & Xpert³ с использованием Cu- $K\alpha$ излучения. Каждый образец распределяли на середине кремниевого держателя с нулевым фоном. Напряжение и силу тока трубки устанавливали на 45 кВ и 40 мА, соответственно. Использовали непрерывное сканирование в режиме два тета ($2\theta^\circ$) с шагом 20,96 секунд от 2° до 50° 2θ . Условия анализа XRPD приведены в таблице ниже.

Параметры	Режим отражения
Модель	PANalytical X' Pert ³
Длина волны рентгеновского излучения	Cu, $K\alpha$, $K\alpha_1$ (Å): 1,54060, $K\alpha_2$ (Å): 1,54443 Отношение интенсивностей $K\alpha_2/K\alpha_1$: 0,50
Параметры рентгеновской	45 кВ, 40 мА

трубки	
Щель расходимости	0,2177°
Режим сканирования	Непрерывный
Диапазон сканирования (°2θ)	2°-50°
Время шага сканирования (с)	20,9550
Размер шага (°2θ)	0,0167

[0450] Данные термогравиметрического анализа (ТГА) собирали с помощью TA Q5000 и Discovery TGA 5500 TGA от TA Instruments. Условия анализа ТГА приведены в таблице ниже.

Параметры	ТГА
Способ	Изменение температуры
Кювета для образцов	Алюминиевая, открытая
Температура	К. т. - 350°C
Скорость нагрева	10°C/мин
Продувочный газ	N ²

[0451] Данные дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) собирали с помощью TA Q2000 DSC от TA Instruments. Условия анализа ДСК приведены в таблице ниже.

Параметры	ДСК
Способ	Изменение температуры
Кювета для образцов	Алюминиевая, рифленая
Температура	25°C – 300°C
Скорость нагрева	2, 10, 20°C/мин
Продувочный газ	N ²

[0452] Для характеристики кристаллической формы F данные ДСК собирали с использованием Perkin Elmer DSC 4000. Условия анализа ДСК приведены в таблице ниже.

Параметры	ДСК
Способ	Изменение температуры
Кювета для образцов	Алюминиевая, рифленая

Температура	25°C – 350°C
Скорость нагрева	10°C/мин
Продувочный газ	N ²

[0453] Изображения, полученные с помощью микроскопии в поляризованном свете (PLM), захватывали с помощью микроскопа ZEISS Scope A1.

Пример 1: Получение и характеристика кристаллической формы А

А. Получение соединения по формуле (II)

[0454] 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(4-(трифторметил)-1*H*-имидазол-2-ил)бензил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин получали согласно процедурам, раскрытым в предварительной заявке на патент США №№ 62/783,014; 62/799,423 и 62/868,616.

[0455] К охлажденному льдом раствору 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(4-(трифторметил)-1*H*-имидазол-2-ил)бензил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (1 экв.) в диметилформамиде (5 мл) частями добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле) (1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 10 мин. К полученной реакционной смеси добавляли 2-йодпропан (1,20 экв.) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХМС). После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенные соединения очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкофазной хроматографии (ВЭЖХ) с получением 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1*H*-имидазол-2-ил)бензил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина по формуле (II). Очищенное соединение затем перекристаллизовывали в гептане и этилацетате с использованием способов, известных специалистам в данной области.

В. Характеристика

[0456] 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-

(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (II), полученный, как обсуждалось выше, подвергали анализу XRPD, ТГА и ДСК с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD, профиль ДСК и профиль ТГА представлены на фиг. 1-2, соответственно, а пики XRPD представлены в таблице 1 выше.

[0457] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 1, и пиков XRPD, представленных в таблице 1, а также кристаллической структуры и профилей ДСК и ТГА, 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (II), полученный, как обсуждалось выше, определяли как кристаллический гидрат и назвали кристаллическая форма А.

С. Определение кристаллической структуры

[0458] Около 2,9 мг кристаллической формы А добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл с 0,5 мл смеси растворителей DCM/н-гептана (1:4, объем/объем). Затем смесь встряхивали с помощью ультразвукового очистителя для ускорения растворения. Полученную суспензию фильтровали и полученный прозрачный раствор переносили в чистый флакон с оболочкой объемом 4 мл (44,6 мм × 14,65 мм). Флакон с оболочкой герметично закрывали PE-пробкой с одним отверстием. Затем флакон с оболочкой помещали в вытяжной шкаф при комнатной температуре для медленного выпаривания. Через 1 день медленного выпаривания наблюдали блокоподобные кристаллы.

[0459] Подходящий монокристалл с хорошим дифракционным качеством выбирали из образцов блокоподобных кристаллов и заворачивали в Paratone-N (криопротектор на основе масла). Кристалл устанавливали на майларную петлю в произвольной ориентации и погружали в поток азота при 120 К. Предварительное исследование и сбор данных проводили на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy R (CuK α излучение, $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) и анализировали с помощью пакета программного обеспечения CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018). Параметры ячеек и матрицу ориентации для сбора данных снимали и уточняли (алгоритм Т-вектора Dirax) с помощью программного обеспечения CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018) с использованием установочных углов 49260 отражений в диапазоне $3,563^\circ < \theta < 75,668^\circ$. Данные собирали до минимального угла дифракции (θ) $3,591^\circ$ и максимального угла дифракции (θ) $76,011^\circ$ при 120 К. Конечная полнота группы

точек составляла 100%. Среднее значение I/σ данных составляло 69,7, а наибольшее разрешение ограничено на уровне 0,79 Å.

[0460] Снимки были интегрированы в CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018). Всего было собрано 57 364 отражений, из которых 5292 были уникальными. К данным применяли поправки Лоренца и поляризационные поправки. Эмпирическую коррекцию абсорбции проводили с помощью CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018) с использованием сферических гармоник, реализованных в SCALE3 ABSPACK. Коэффициент абсорбции μ данного материала составлял 0,883 мм⁻¹ при такой длине волны ($\lambda = 1,542$ Å), а минимальное и максимальное пропускание составляли 0,94414 и 1,0000, соответственно. Фактор соглашения для усреднения составлял 5,19% на основе интенсивности.

[0461] Структуру определяли в пространственной группе $P2_1/c$ с помощью программы определения структуры *ShelXT* с использованием Intrinsic Phasing и уточняли с помощью пакета уточняющих программ *ShelXL (версия 2018/3)* с использованием полноматричного метода наименьших квадратов на F^2 , содержащейся в *OLEX2*. Все неводородные атомы были уточнены анизотропным способом. Атомы водорода рассчитывали геометрически и уточняли с помощью модели «наездника».

[0462] Рассчитанную дифрактограмму XRPD получали для излучения меди («Cu») с использованием программы *Mercury* и атомных координат, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из структуры монокристалла. Представления кристаллических структур были созданы с помощью *Olex2* и *Diamond*. Картина атомно-тепловых эллипсоидов деформации была создана с помощью *ORTEP-III*.

[0463] Подходящий монокристалл отделяли от блокоподобных кристаллов и выбирали для сбора данных рентгеновской дифракции монокристаллов. Кристаллическая система монокристалла была моноклинной, а пространственная группа представляет собой $P2_1/c$. Кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в таблице 12.

Таблица 12. Кристаллографические данные кристаллической формы А

Эмпирическая формула	$C_{27}H_{25}F_3N_8O \cdot 0,42(H_2O)$
Молекулярный вес по формуле соединения	541,75
Температура	119,99(10) К
Длина волны	$CuK\alpha$ ($\lambda = 1,54184$ Å)

Система кристалла, пространственная группа	Моноклинная, $P2_1/c$
Размеры элементарной ячейки	$a = 12,05400(10) \text{ \AA}$ $b = 8,77450(10) \text{ \AA}$ $c = 24,83660(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 97,6260(10)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	$2603,68(4) \text{ \AA}^3$
Z, рассчитанное значение плотности	$4, 1,382 \text{ г/см}^3$
Коэффициент поглощения	$0,883 \text{ мм}^{-1}$
F(000)	1128,0
Размер кристалла	$0,12 \times 0,11 \times 0,1 \text{ мм}^3$
2 Тета-диапазон для сбора данных	От 7,182 до 152,022
Предельные индексы	$-13 \leq h \leq 15$ $-10 \leq k \leq 11$ $-31 \leq l \leq 31$
Собранные отражения/Независимые отражения	57364/5292 [$R_{\text{int}}=0,0519$, $R_{\text{sigma}}=0,0143$]
Способ уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F^2
Полнота	100%
Данные/ограничения/параметры	5292/16/408
Критерий адекватности на F^2	1,084
Окончательные R индексы [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0463$, $wR_2 = 0,1142$
Окончательные R индексы [все данные]	$R_1 = 0,0467$, $wR_2 = 0,1144$
Наибольший пик дифференциала и отверстие	$0,50/-0,41 \text{ е. \AA}^{-3}$

[0464] Как показано на фиг. 20, асимметричная единица монокристаллической структуры состояла из одной молекулы свободного основания соединения по формуле (II) и не целого числа молекул воды, что позволяет предположить, что кристаллическая форма А является гидратом. Число молекул воды в асимметричной

единице было произвольно уточнено и составляло 0,42, в соответствии с термическими параметрами.

Пример 2: Получение и характеристика кристаллической формы С

А. Получение

[0465] Подходящее количество кристаллической формы А 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) продували газообразным азотом (N₂) в течение 20 минут при 30°C с образованием новой кристаллической формы.

В. Характеристика

[0466] Новую кристаллическую форму подвергали анализу XRPD с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD представлена на фиг. 3 и пики XRPD представлены в таблице 2 выше. На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 3, и пиков XRPD, представленных в таблице 2, новую кристаллическую форму определяли как ангидрат и называли кристаллическая форма С.

Пример 3: Получение и характеристика кристаллической формы D

А. Получение

[0467] Подходящее количество кристаллической формы С 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) нагревали до 150°C в атмосфере газообразного азота с образованием новой кристаллической формы.

В. Характеристика

[0468] Новую кристаллическую форму подвергали анализу XRPD с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD приведена на фиг. 4 и пики XRPD приведены в таблице 3 выше. На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 4, и пиков XRPD, представленных в таблице 3, новую кристаллическую форму определяли как ангидрат и называли кристаллическая форма D.

Пример 4: Получение и характеристика кристаллической формы E

А. Получение

[0469] Приблизительно 20 мг кристаллической формы А 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) помещали во флакон объемом 3 мл. Флакон объемом 3 мл затем помещали во флакон объемом 20 мл с приблизительно 4 мл DCM. Флакон объемом 20 мл герметично закрывали и хранили при комнатной температуре в течение 10 дней. Через 10 дней полученный раствор оставляли выпариваться при комнатной температуре с получением твердого материала.

В. Характеристика

[0470] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD, TGA и ДСК с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD, профиль ДСК и профиль TGA приведены на фиг. 5-6, соответственно, и пики XRPD приведены в таблице 4 выше.

[0471] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 5, и пиков XRPD, представленных в таблице 4, а также профилей ДСК и TGA, полученный твердый материал определяли как кристаллический сольват DCM и называли кристаллическая форма Е.

Пример 5: Получение и характеристика кристаллической формы 1

А. Получение

[0472] Приблизительно 20 мг кристаллической формы А смешивали в отношении 1:1 с хлористоводородной кислотой во флаконе для ВЭЖХ. Затем добавляли 0,5 мл EtOAc/н-гептана (1:1, объем/объем) с образованием суспензии, которую перемешивали при около 1000 об/мин при комнатной температуре в течение около 3 дней. Полученный твердый материал выделяли центрифугированием и сушили в вакууме при комнатной температуре.

В. Характеристика

[0473] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD, TGA и ДСК с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD, профиль ДСК и профиль TGA приведены на фиг. 7-8, соответственно, и пики XRPD

приведены в таблице 6 выше.

[0474] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 7, и пиках XRPD, представленных в таблице 6, а также профилей ДСК и ТГА, полученный твердый материал определяли как кристаллический гидрат соли HCl 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) и называли кристаллическая форма 1.

Пример 6: Получение и характеристика кристаллической формы 2

А. Получение

[0475] Способ А: Приблизительно 40 мг кристаллической формы А и 11,6 мг гентизиновой кислоты объединяли с 0,5 мл EtOAc/н-гептаном с получением суспензии. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией и сушили в вакууме при комнатной температуре. Полученный твердый материал может быть использован в качестве «затравки» для получения кристаллической формы 1 в больших масштабах.

[0476] Способ В: приблизительно 500 мг кристаллической формы А и 11,6 мг гентизиновой кислоты объединяли с 7 мл EtOAc с получением раствора. Затем по каплям добавляли 5,0 мл н-гептана вместе с 10,2 мг «затравок» сокристаллов гентизиновой кислоты, полученных способом А, и в заключение 8,0 мл н-гептана с получением суспензии. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение двух дней. Полученный твердый материал выделяли вакуумной фильтрацией и сушили в вакууме при комнатной температуре.

В. Характеристика

[0477] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD, ТГА и ДСК с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD, профиль ДСК и профиль ТГА приведены на фиг. 9-10, соответственно, и пики XRPD приведены в таблице 7 выше.

[0478] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 9, и пиках XRPD, представленных в таблице 7, а также кристаллической структуры и профилей ДСК и ТГА, полученный твердый материал определяли как кристаллический ангидрат сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-

d]пиримидина по формуле (II) и называли кристаллическая форма 2.

С. Определение кристаллической структуры

- [0479]** Около 3,0 мг кристаллической формы 2 добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл с 0,5 мл смеси растворителей THF/н-гептана (2:5, объем/объем). Затем смесь встряхивали с помощью ультразвукового очистителя для ускорения растворения. Полученную суспензию фильтровали и полученный прозрачный раствор переносили в чистый флакон с оболочкой объемом 4 мл (44,6 мм × 14,65 мм). Флакон с оболочкой герметично закрывали PE-пробкой с одним отверстием. Затем флакон с оболочкой помещали в вытяжной шкаф при комнатной температуре для медленного выпаривания. Через 6 дней медленного выпаривания наблюдали блокоподобные кристаллы.
- [0480]** Подходящий монокристалл с хорошим дифракционным качеством выбирали из образца блокоподобных кристаллов и заворачивали в Paratone-N (криопротектор на основе масла). Кристалл устанавливали на майларную петлю в произвольной ориентации и погружали в поток азота при 120 К. Предварительное исследование и сбор данных проводили на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy R (CuK α излучение, $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) и анализировали с помощью пакета программного обеспечения CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018). Параметры ячеек и матрицу ориентации для сбора данных снимали и уточняли (алгоритм Т-вектора Dirax) с помощью программного обеспечения CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018) с использованием установочных углов 50053 отражений в диапазоне $3,539^\circ < \theta < 75,936^\circ$. Данные собирали до минимального угла дифракции (θ) $3,765^\circ$ и максимального угла дифракции (θ) $76,018^\circ$ при 120 К. Конечная полнота группы точек составляла 100%. Среднее значение I/ σ данных составляло 75,8, а наибольшее разрешение ограничено на уровне $0,79 \text{ \AA}$.
- [0481]** Снимки были интегрированы в *CrysAlisPro* (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018). Всего было собрано 58850 отражений, из которых 6566 были уникальными. К данным применяли поправки Лоренца и поляризационные поправки. Эмпирическую коррекцию абсорбции проводили с помощью *CrysAlisPro* (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018) с использованием сферических гармоник, реализованных в SCALE3 ABSPACK. Коэффициент абсорбции μ данного материала составлял $0,927 \text{ мм}^{-1}$ при такой длине волны ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), а минимальное и максимальное пропускание составляли 0,75213 и 1,0000, соответственно. Фактор

соглашения для усреднения составлял 3,94% на основе интенсивности.

[0482] Структуру определяли в пространственной группе $P2_1/c$ с помощью программы определения структуры *ShelXT* с использованием Intrinsic Phasing и уточняли с помощью пакета уточняющих программ *ShelXL* (версия 2018/3) с использованием полноматричного метода наименьших квадратов на F^2 , содержащейся в *OLEX2*. Все неводородные атомы были уточнены анизотропным способом. Атомы водорода (H2), связанные с атомами кислорода (O2), определяли и произвольно уточняли на основе карты Фурье. Другие атомы водорода рассчитывали геометрически и уточняли с помощью модели «наездника».

[0483] Рассчитанную дифрактограмму XRPD получали для излучения меди («Cu») с использованием программы *Mercury* и атомных координат, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из структуры монокристалла. Представления кристаллических структур были созданы с помощью *Olex2* и *Diamond*. Картина тепловых эллипсоидов была создана с помощью *ORTEP-III*.

[0484] Подходящий монокристалл отделяли и выбирали из блокоподобных кристаллов и выбирали для сбора данных рентгеновской дифракции монокристаллов. Кристаллическую систему монокристалла определяли как моноклинную, а пространственную группу определяли как $P2_1/c$. Кристаллографические данные и параметры уточнения изложены в таблице 13.

Таблица 13. Кристаллографические данные кристаллической формы 2

Эмпирическая формула	$C_{34}H_{31}F_3N_8O_5$
Молекулярный вес по формуле соединения	688,67
Температура	120,00(10) К
Длина волны	$CuK\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$)
Система кристалла, пространственная группа	Моноклинная, $P2_1/c$
Размеры элементарной ячейки	$a = 11,11290(10) \text{ \AA}$ $b = 12,35560(10) \text{ \AA}$ $c = 24,0484(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 102,4840(10)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	$3223,93(5) \text{ \AA}^3$
Z, рассчитанное значение плотности	4, 1,419 г/см ³

Коэффициент поглощения	0,927 мм ⁻¹
<i>F</i>(000)	1432,0
Размер кристалла	0,31 × 0,15 × 0,11 мм ³
2 Тета-диапазон для сбора данных	От 7,53 до 152,036
Предельные индексы	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 13 -15 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -30 ≤ <i>l</i> ≤ 29
Собранные отражения/Независимые отражения	58850/6566 [<i>R</i> _{int} =0,0394, <i>R</i> _{sigma} =0,0132]
Способ уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на <i>F</i> ²
Полнота	100%
Данные/ограничения/параметры	6566/20/500
Критерий адекватности на <i>F</i>²	1,160
Окончательные <i>R</i> индексы [<i>I</i> ≥ 2<i>sigma</i>(<i>I</i>)]	<i>R</i> ₁ = 0,0426, <i>wR</i> ₂ = 0,0973
Окончательные <i>R</i> индексы [все данные]	<i>R</i> ₁ = 0,0427, <i>wR</i> ₂ = 0,0976
Наибольший пик дифференциала и отверстие	0,27/-0,23 е.Å ⁻³

[0485] Как показано на фиг. 21, асимметричная единица монокристаллической структуры состояла из одной нейтральной молекулы соединения по формуле (II) и одной нейтральной молекулы гентизиновой кислоты, что указывает на то, что кристаллическая форма 2 фактически является сокристаллом исходного соединения с гентизиновой кислотой.

Пример 7: Получение и характеристика кристаллической формы 3

А. Получение

[0486] Приблизительно 20 мг кристаллической формы А смешивали с хлористоводородной кислоты в молярном отношении 1:2 (форма А/кислота) во флаконе для ВЭЖХ. Затем добавляли 0,5 мл МТВЕ с образованием суспензии, которую перемешивали с помощью магнитной мешалки (~1000 об/мин) при к. т. в течение около 3 дней. Полученный твердый материал сушили при комнатной температуре в вакууме.

В. Характеристика

[0487] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD приведена на фиг. 15. Новая кристаллическая форма названа кристаллическая форма 3.

Пример 8: Получение и характеристика кристаллической формы 4

А. Получение

[0488] Около 20 мг кристаллической формы А смешивали с бромистоводородной кислотой в молярном отношении 1:1 (форма А/кислота) во флаконе для ВЭЖХ. Затем добавляли 0,5 мл МТВЕ с образованием суспензии, которую перемешивали с помощью магнитной мешалки (~1000 об/мин) при к. т. в течение около 3 дней. Полученный твердый материал сушили при комнатной температуре в вакууме.

В. Характеристика

[0489] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD приведена на фиг. 16. Новая кристаллическая форма названа кристаллическая форма 4.

Пример 9: Получение и характеристика кристаллической формы 5

А. Получение

[0490] Около 20 мг кристаллической формы А смешивали с бромистоводородной кислотой в молярном отношении 1:1 (форма А/кислота) во флаконе для ВЭЖХ. Затем добавляли 0,5 мл EtOAc/н-гептана (1:1, объем/объем) с образованием суспензии, которую перемешивали с помощью магнитной мешалки (~1000 об/мин) при к. т. в течение около 3 дней. Полученный твердый материал сушили при комнатной температуре в вакууме.

В. Характеристика

[0491] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD приведена на фиг. 17. Новая кристаллическая форма названа кристаллическая форма 5.

Пример 10: Получение и характеристика кристаллической формы 6

А. Получение

[0492] Около 20 мг кристаллической формы А смешивали с этандисульфоновой кислотой в молярном отношении 1:1 (форма А/кислота) во флаконе для ВЭЖХ. Затем добавляли 0,5 мл ацетона/н-гептана (1:4, объем/объем) с образованием суспензии, которую перемешивали с помощью магнитной мешалки (~1000 об/мин) при к. т. в течение около 3 дней. Полученный твердый материал сушили при комнатной температуре в вакууме.

В. Характеристика

[0493] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD приведена на фиг. 18. Новая кристаллическая форма названа кристаллическая форма 6.

Пример 11: Получение и характеристика кристаллической формы 7

А. Получение

[0494] Около 20 мг кристаллической формы А смешивали с метансульфоновой кислотой в молярном отношении 1:1 (форма А/кислота) во флаконе для ВЭЖХ. Затем добавляли 0,5 мл ацетона/н-гептана (1:4, объем/объем) с образованием суспензии, которую перемешивали с помощью магнитной мешалки (~1000 об/мин) при к. т. в течение около 3 дней. Полученный твердый материал сушили при комнатной температуре в вакууме.

В. Характеристика

[0495] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD приведена на фиг. 19. Новая кристаллическая форма названа кристаллическая форма 7.

Пример 12: Получение и характеристика кристаллической формы А1

А. Получение

[0496] Очищенный 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (III) получали согласно процедурам, раскрытым в предварительной заявке на патент №№ 62/783,014; 62/799,423 и 62/868,616. Очищенное соединение затем перекристаллизовывали в гексане и изопропаноле с использованием способов, известных специалистам в данной области.

В. Характеристика

[0497] 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (III), полученный, как обсуждалось выше, подвергали анализу XRPD, ТГА

и ДСК с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD, профиль ДСК и профиль ТГА приведены на фиг. 11-12, соответственно, и пики XRPD приведены в таблице 10 выше.

[0498] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 11, и пиках XRPD, представленных в таблице 7, а также кристаллической структуры и профилей ДСК и ТГА, 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин по формуле (III), полученный, как обсуждалось выше, определяли как кристаллический ангидрат и называли кристаллическая форма А1.

С. Определение кристаллической структуры

[0499] Приблизительно 4,8 мг кристаллической формы А1 добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл с 0,5 мл смеси растворителей EtOH/н-гептана (1:3, объем/объем). После встряхивания с помощью ультразвукового очистителя для ускорения растворения суспензию фильтровали и полученный прозрачный раствор переносили в чистый флакон с оболочкой объемом 4 мл (44,6 мм × 14,65 мм). Флакон с оболочкой герметично закрывали РЕ-пробкой с одним отверстием. Затем флакон с оболочкой помещали в вытяжной шкаф при комнатной температуре для медленного выпаривания. Через 5 дней медленного выпаривания наблюдали тонкие, иглоподобные кристаллы.

[0500] Подходящий монокристалл с хорошим дифракционным качеством выбирали из образца тонкого, иглоподобного кристалла и заворачивали в Paratone-N (криопротектор на основе масла). Кристалл устанавливали на майларную петлю в произвольной ориентации и погружали в поток азота при 120 К. Предварительное исследование и сбор данных проводили на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy R (CuK α излучение, $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) и анализировали с помощью пакета программного обеспечения *CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018)*. Параметры ячеек и матрицу ориентации для сбора данных снимали и уточняли (алгоритм Т-вектора Digox) с помощью программного обеспечения *CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018)* с использованием установочных углов 24455 отражений в диапазоне $3,516^\circ < \theta < 75,351^\circ$. Данные собирали до минимального угла дифракции (θ) $3,541^\circ$ и максимального угла дифракции (θ) $75,982^\circ$ при 120 К. Конечная полнота группы точек составляла 100%. Среднее значение I/σ данных составляло 71,4, а наибольшее разрешение ограничено на уровне $0,79 \text{ \AA}$.

[0501] Снимки были интегрированы в *CrysAlisPro (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018)*.

Всего было собрано 52006 отражений, из которых 4790 были уникальными. К данным применяли поправки Лоренца и поляризационные поправки. Эмпирическую коррекцию абсорбции проводили с помощью *CrysAlisPro* (V1.171.40.19a, Rigaku, 2018) с использованием сферических гармоник, реализованных в SCALE3 ABSPACK. Коэффициент абсорбции μ данного материала составлял $0,932 \text{ мм}^{-1}$ при такой длине волны ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), а минимальное и максимальное пропускание составляли 0,72018 и 1,0000, соответственно. Значения интенсивности эквивалентных отражений были усреднены, фактор соглашения для усреднения составлял 3,24% на основе интенсивности.

[0502] Структуру определяли в пространственной группе $P2_1/c$ с помощью программы определения структуры *ShelXT* с использованием Intrinsic Phasing и уточняли с помощью пакета уточняющих программ *ShelXL* (версия 2018/3) с использованием полноматричного метода наименьших квадратов на F^2 , содержащейся в *OLEX2*. Все неводородные атомы были уточнены анизотропным способом. Атомы водорода рассчитывали геометрически и уточняли с помощью модели «наездника».

[0503] Рассчитанную дифрактограмму XRPD получали для излучения Cu с использованием программы *Mercury* и атомных координат, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из структуры монокристалла. Представления кристаллических структур были созданы с помощью *Olex2* и *Diamond*. Картина атомно-тепловых эллипсоидов деформации была создана с помощью *ORTEP-III*.

[0504] Подходящий монокристалл отделяли от тонких, иглоподобных кристаллов и выбирали для сбора данных рентгеновской дифракции монокристаллов. Кристаллическую систему монокристалла определяли как моноклинную, а пространственная группа представляет собой $P2_1/c$. Кристаллографические данные и параметры уточнения изложены в таблице 14.

Таблица 14. Кристаллографические данные кристаллической формы A1

Эмпирическая формула	$C_{25}H_{21}F_3N_8O$
Молекулярный вес по формуле соединения	506,50
Температура	120,01(10) К
Длина волны	$CuK\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$)
Система кристалла, пространственная группа	Моноклинная, $P2_1/c$
Размеры элементарной ячейки	$a = 12,54460(7) \text{ \AA}$

	$b = 8,63964(5) \text{ \AA}$ $c = 21,66044(12) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 95,6607(5)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	2336,13(2) \AA^3
Z, рассчитанное значение плотности	4, 1,440 г/см ³
Коэффициент поглощения	0,932 мм ⁻¹
F(000)	1048,0
Размер кристалла	0,11 × 0,04 × 0,03 мм ³
2 Тета-диапазон для сбора данных	От 7,082 до 151,964
Предельные индексы	$-11 \leq h \leq 15$ $-10 \leq k \leq 10$ $-27 \leq l \leq 27$
Собранные отражения/Независимые отражения	52006/4790 [$R_{\text{int}}=0,0324$, $R_{\text{sigma}}=0,0140$]
Способ уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F^2
Полнота	100%
Данные/ограничения/параметры	4790/0/336
Критерий адекватности на F^2	1,054
Окончательные R индексы [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0,0434$, $wR_2 = 0,1085$
Окончательные R индексы [все данные]	$R_1 = 0,0460$, $wR_2 = 0,1114$
Наибольший пик дифференциала и отверстие	0,35/-0,35 е. \AA^{-3}

[0505] Как показано на фиг. 22, асимметричная единица монокристаллической структуры состояла только из одной молекулы соединения по формуле (III), что позволяет предположить, что кристаллическая форма А1 является ангидратом.

Пример 13: Получение и характеристика кристаллической формы В1

А. Получение

[0506] Приблизительно 20 мг кристаллической формы А1 суспендировали в 0,5 мл EtOAc/н-гептана (1:2, объем/объем) во флаконе ВЭЖХ и перемешивали с помощью магнитной мешалки (~1000 об/мин) при к. т. в течение около 3 дней. Полученный

твердый материал сушили при комнатной температуре в вакууме.

В. Характеристика

[0507] Полученный твердый материал подвергали анализу XRPD, TGA и ДСК с использованием условий, обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD, профиль ДСК и профиль TGA приведены на фиг. 13-14, соответственно, и пики XRPD приведены в таблице 11 выше.

[0508] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 13, и пиков XRPD, представленных в таблице 8, а также профилей ДСК и TGA, полученный твердый материал определяли как кристаллический ангидрат и называли кристаллическая форма В1.

Пример 14: Исследования фармакокинетики у мышей

[0509] Исследования фармакокинетики у мышей (ФК) проводили с использованием кристаллической формы А 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, как раскрыто в данном документе, кристаллической формы 2 сокристалла гентизиновой кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, как раскрыто в данном документе, и кристаллической формы 8 сокристалла бензойной кислоты 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, как раскрыто в данном документе.

[0510] Исследования ФК состояли из исследований однократного перорального воздействия, которые проводили на самках мышей NOD/SCID (приблизительно 6-8 недель и 20-30 г на момент исследования) с использованием дозы соединения 300 мг/кг и объема дозирования 10 мл/кг. Перед введением дозы мышам оставляли на ночь натощак. У животных был свободный доступ к пище и воде после введения дозы.

[0511] Кровь отбирали последовательно из дорсальной метатарзальной вены до введения дозы, через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24, 48 (только кристаллическая форма 2) и 72 часа (только кристаллическая форма 2) после введения дозы п/о. Приблизительно 0,03 мл крови собирали в каждой временной точке и центрифугировали при 4000 G в течение 5 минут при 4°C с получением плазмы. Затем образцы плазмы хранили в морозильной камере при температуре $-75 \pm 15^{\circ}\text{C}$ до проведения ЖХ-МС/МС анализа.

[0512] Концентрацию каждого соединения в образцах плазмы затем анализировали с помощью метода ЖХ-МС/МС. Для расчетов ФК использовали WinNonlin (Phoenix™, версия 6,1) или другое аналогичное программное обеспечение. Следующие параметры ФК рассчитывали, по возможности, на основе данных зависимости концентрации в плазме от времени: C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC_{inf} и AUC_{last} . Данные ФК описывали с помощью описательной статистики, такой как среднее значение со стандартным отклонением.

[0513] Результаты для кристаллической формы А приведены в таблице 15 ниже и на фиг. 23.

Таблица 15. Краткое описание ФК параметров кристаллической формы А

ФК параметры	Единица	Мышь 7	Мышь 8	Мышь 9	Среднее	SD	CV (%)
$T_{1/2}$	ч	Нет данных	6,79	18,6	12,7	Нет данных	Нет данных
T_{max}	ч	8,00	4,00	4,00	5,33	2,31	43,3
C_{max}	нг/мл	4450	2890	3750	3697	781	21,1
AUC_{last}	ч*нг/мл	72653	40678	68658	60663	17422	28,7

[0514] Результаты для кристаллической формы 2 приведены в таблице 16 ниже и на фиг. 24.

Таблица 16. Краткое описание ФК параметров кристаллической формы 2

ФК параметры	Единица	Мышь 7	Мышь 8	Мышь 9	Среднее	SD	CV (%)
$T_{1/2}$	ч	4,03	4,22	4,27	4,17	0,13	3,12
T_{max}	ч	8,00	12,0	12,0	10,7	2,3	21,7
C_{max}	нг/мл	28800	28900	29000	28900	100	0,346
AUC_{last}	ч*нг/мл	827348	835713	594288	752450	137036	18,2

Пример 15: Получение и характеристика кристаллической формы F

А. Получение

[0515] Смесь по формуле II (1 г) в 50% ацетоне/воде (10 об.) нагревали с обратным холодильником и сохраняли при такой температуре в течение по меньшей мере 30 минут. Полученный прозрачный раствор затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Полученную взвесь фильтровали и сушили

с получением формы F (800 мг) в виде белого твердого вещества.

В. Характеристика

- [0516] Полученный твердый материал подвергли анализу XRPD и ДСК с использованием условий обсуждаемых выше. Полученная дифрактограмма XRPD и профиль ДСК представлены на фиг. 25 и 26, соответственно, и пики XRPD представлены в таблице 5.
- [0517] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 25, и пиков XRPD, представленных в таблице 5, а также профиля ДСК, представленного на фиг. 26, полученный твердый материал определяли как кристаллический ангидрат и называли кристаллическая форма F.

Пример 16: Дополнительные скрининги сокристаллов

- [0518] Дополнительные скрининги сокристаллов проводили для выявления дополнительных твердых форм по формуле (II).

А. Оборудование

- [0519] Дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК) проводили с помощью прибора TA Instruments Q2000 (закрытая алюминиевая кювета для образцов с отверстием в крышке, скорость нагрева 20 К/мин). Под точкой плавления подразумевается максимум пика.
- [0520] Световую микроскопию проводили на поляризованном микроскопе Leitz Orthoplan, артикул #130880, обычно применяли увеличение 10x10.
- [0521] Порошковую рентгеновскую дифракцию (XRPD) проводили на дифрактометре Stoe Stadi P, оснащенный детектором Mythen1K, работающим с Cu-K α 1-излучением. Измерения на таком приборе проводили в режиме пропускания при напряжении трубки 40 кВ и мощности трубки 40 мА. Изогнутый Ge-монокроматор позволяет проводить исследования с Cu-K α 1-излучением. Устанавливали следующие параметры: размер шага 0,02° 2 θ , время шага 12 с, диапазон сканирования 1,5-50,5° 2 θ и шаг детектора 1°2 θ (режим детектора при пошаговом сканировании). Для типичной подготовки образца около 10 мг образца помещали между двумя слоями ацетатной фольги и устанавливали в держатель образцов для пропускания Stoe. Образец вращали во время измерения. Всю подготовку образцов и измерения проводили в атмосфере окружающего воздуха.
- [0522] Измерения ТГ-ИКФС проводили с помощью Netzsch Thermo-Microblanace TG209, соединенного с ИКФС спектрометром Bruker Vector 22 (кюветы для

образцов с отверстием, атмосфера N₂, скорость нагрева 10°C/мин до 300 или 350°C).

В. Исходный материал

[0523] Исходный материал представляет собой форму свободного основания по формуле (II).

Скрининги соли и сокристаллов

[0524] Эксперименты по скринингу сокристаллов с формулой II проводили с адипиновой кислотой, бензойной кислотой, этилмальтолом, галлиевой кислотой (3,4,5-тригидроксибензойной кислотой), сложным этиловым эфиром галлиевой кислоты, 4-гидроксибензойной кислотой, сложным метиловым эфиром 4-гидроксибензойной кислоты, никотиновой кислотой, никотинамидом, L-пролином, сахарином, салициловой кислотой, D-сорбитом и янтарной кислотой. Параметры эксперимента и результаты экспериментов по скринингу сокристаллов приведены в таблице 17.

[0525] Таблица 17. Краткое описание экспериментов и результатов скрининга сокристаллов

Эксперимент	Описание	Характеристика	Результат
1	Материал в полученном виде: формула (II).	XRPD	Свободное основание
2	1,0 мл уксусной кислоты добавляли к 80 мг пиримидином по формуле (II). Получали прозрачный раствор, затем давали растворителю медленно испаряться на воздухе при к. т.	Визуальный осмотр	Стеклообразный остаток, аморфный.
3	100 мг пиримидином по формуле (II) и 120 мг адипиновой кислоты (1:4 экв.) растворяли вместе в THF (8 мл), затем добавляли 6 мл гептана. Образовывалось легкое замутнение и суспензию перемешивали в течение 3 дней. Смесь обрабатывали ультразвуком в течение двух минут и фильтровали. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Свободное основание + свободная адипиновая кислота

4	80 мг пиримидином по формуле (II) и 20 мг бензойной кислоты (1:1,1 экв.) измельчали вместе в шаровой мельнице в течение 10 мин с 50 μ л этилацетата в качестве растворителя. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Свободное основание + свободная бензойная кислота
5	80 мг пиримидином по формуле (II) и 80 мг бензойной кислоты (1:4,4 экв.) растворяли вместе в EtOAc (1 мл), затем добавляли 4 мл гептана. Образовывалось легкое замутнение и суспензию перемешивали в течение 3 дней. Смесь обрабатывали ультразвуком в течение двух минут и фильтровали. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Кристаллический, сокристалл бензойной кислоты. 1:1 API:BNZ согласно ЯМР
6	80 мг пиримидином по формуле (II) и 20 мг бензойной кислоты (1:1,1 экв.) растворяли вместе в EtOAc (0,5 мл), затем добавляли 3 мл гептана. Образовывалось легкое замутнение и суспензию перемешивали в течение 1 дня. Смесь фильтровали. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Свободное основание
7	540 мг пиримидином по формуле (II) растворяли в 10 мл изопропанола. Получали исходный раствор бензойной кислоты в изопропаноле (1,8890 г в 14 мл ~ 1 М). Затем 4,0 мл исходного раствора бензойной кислоты добавляли к раствору с API и медленно выпаривали изопропанол	XRPD	Смесь свободного основания и сокристалла бензойной кислоты.

	<p>при слабой продувке азотом. Через два дня получали густую суспензию, которую разбавляли 2 мл гептана и 2 мл изопропанола. Затем твердое вещество отделяли фильтрацией и подвергали XRPD.</p>		
8	<p>600 мг пиримидином по формуле (II) и 600 мг бензойной кислоты (1:4,4 экв.) растворяли вместе с EtOAc (5 мл), медленно добавляли 19 мл гептана (в течение 2-3 минут). Образовывалось легкое замутнение и суспензию перемешивали в течение 1 дня. На следующий день после появления на стенках белого твердого вещества смесь обрабатывали ультразвуком в течение 1-2 минут и фильтровали. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD. Восстанавливали прибл. 700 мг белого продукта.</p>	XRPD	Сокристалл бензойной кислоты. 1:1
9	<p>700 мг пиримидином по формуле (II) и 700 мг бензойной кислоты (1:4,4 экв.) растворяли вместе с EtOAc (5 мл), медленно добавляли 20 мл гептана (в течение 2-3 минут). Образовывалось легкое замутнение и суспензию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи суспензию фильтровали и полученное белое твердое вещество подвергали XRPD и дальнейшим исследованиям после сушки при к. т.</p>	XRPD	Сокристалл бензойной кислоты. 1:1 Чистота = 99,78%

	в течение около 30 минут. Восстанавливали прибл. 700 мг белого продукта.		
10	Готовили исходный раствор 4-гидроксibenзойной кислоты (4НВ) в ацетоне (268 мг в 2,0 мл ацетона ~ 1,0 М)	Визуальный осмотр	Кристаллический продукт не получен.
11	Оставшееся количество исходного раствора 4НВ (~1,78 мл) разбавляли 3,0 мл гептана. Это приводило к образованию осадка, который растворялся добавлением 1,0 мл ацетона; таким образом, получали почти насыщенный раствор, к которому добавляли около 100 мг пиримидином по формуле (II).	Визуальный осмотр	Кристаллический продукт не получен.
12	К 60 мг пиримидином по формуле (II) добавляли 120 мг D-пантенола и один мл ацетона. Получали прозрачный раствор, к которому добавляли 4 мл гептана; тем не менее, это приводило к образованию липкой массы/эмульсии, которая не кристаллизовалась.	Визуальный осмотр	Кристаллический продукт не получен.
13	80 мг пиримидином по формуле (II) и 26 мг этилмальтола (1:1,1 экв.) измельчали в шаровой мельнице в течение 10 мин с 50 μ л этилацетата в качестве растворителя и твердый продукт подвергали XRPD.	XRPD	Свободное основание + этилмальтол
15	1,0 мл исходного раствора галлиевой кислоты в ацетоне (0,23 М) смешивали с исходным раствором	Визуальный осмотр	Кристаллический продукт не получен.

	<p>пиримидином по формуле (II) в ацетоне (0,1 М) и позволяли растворителю испаряться на воздухе при к. т. Поскольку получали только стеклообразный остаток, его снова растворяли в 5,0 мл ацетона и добавляли 5,0 мл гептана. Выпадения осадка не наблюдали, таким образом, растворителям позволяли снова испаряться из открытого флакона, тем не менее, кристаллический продукт не получали.</p>		
16	<p>278 мг пиримидином по формуле (II) (0,5 ммоль) растворяли в 5,0 ацетона и 330 мг галлиевой кислоты (2,0 ммоль) растворяли в 5,0 мл ацетона. Затем добавляли 1,5 м раствора галлиевой кислоты к раствору свободного лекарственного вещества и давали растворителю медленно испаряться из открытого флакона при к. т. Тем не менее, получали стеклообразный остаток. К стеклообразному остатку добавляли 1 мл воды и 1 мл изопропанола. Получали суспензию с кристаллическим материалом, которую фильтровали, а твердый продукт подвергали XRPD.</p>	XRPD	Свободное основание
17	<p>300 мг пиримидином по формуле (II) (0,5 ммоль) и 430 мг галлиевой кислоты (2,0 ммоль) растворяли вместе в 5,0 EtOH. Вначале получали густую суспензию, но при</p>	XRPD	Галлиевая кислота

	осторожном нагревании (прибл. 50°C) все растворялось. Раствор оставляли выпариваться в течение трех дней, получали суспензию с кристаллическим материалом, которую фильтровали, а твердый продукт подвергали XRPD.		
18	80 мг пиримидином по формуле (II) и 20 мг глутаровой кислоты (1:1,1 экв.) измельчали вместе в шаровой мельнице в течение 10 мин с 50 μл ацетона в качестве растворителя. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Свободное основание + свободная глутаровая кислота
19	100 мг D,L-миндальной кислоты добавляли к 50 мг пиримидином по формуле (II) и добавляли 1,0 мл ацетона. Получали прозрачный раствор, к которому добавляли 4 мл гептана. После перемешивания в течение четырех дней большая часть твердого материала прилипала к стенке стакана. Таким образом, все растворяли путем добавления 10 ТВМЕ, и растворители выпаривали в атмосфере азота.	Визуальный осмотр	Кристаллический продукт не получен.
20	80 мг пиримидином по формуле (II) и 80 мг сложного метилового эфира 4-гидроксibenзойной кислоты (1:3:5 экв.) растворяли в 4,0 мл ацетона. Затем добавляли 6 мл гептана, но осадка не наблюдали. После добавления 22 мл гептана в общей сложности получали суспензию, из	XRPD:	XRPD отображает смесь МНВ и свободного основания.

	которой твердый продукт отделяли фильтрацией и подвергали XRPD.		
21	80 мг пиримидином по формуле (II) и 20 мг никотиновой кислоты (1:1,2 экв.) измельчали в шаровой мельнице в течение 10 мин с 60 μ л MeOH в качестве растворителя. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Возможный сольват MeOH + свободная никотиновая кислота
22	80 мг пиримидином по формуле (II) и 20 мг никотинамида (1:1,2 экв.) измельчали в шаровой мельнице в течение 10 мин с 60 μ л MeOH в качестве растворителя. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Возможный сольват MeOH + свободный никотинамид
23	50 мг пиримидином по формуле (II) растворяли в 1 мл насыщенного раствора никотинамида (прибл. 0,25 М) в ацетоне, смесь была прозрачной. Раствор концентрировали в течение ночи досуха. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Свободное основание + свободный никотинамид
24	80 мг пиримидином по формуле (II) и 20 мг никотинамида (1:1,1 экв.) растворяли вместе в EtOAc (0,5 мл), затем добавляли 3 мл гептана. Появлялся осадок. Смесь фильтровали. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Свободное основание + свободный никотинамид
25	80 мг пиримидином по формуле (II) и 20 мг пролина (1:1,1 экв.) измельчали	XRPD	Возможный сольват MeOH

	в шаровой мельнице в течение 10 мин с 60 мл MeOH в качестве растворителя. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.		+ свободный пролин
26	100 мг пиримидином по формуле (II) и 160 мг сахарина (1:4 экв.) растворяли вместе в ацетоне (4 мл), затем добавляли 4 мл гептана и раствор становился мутным. Смесь перемешивали в течение 3 дней при к. т. Фильтровали и подвергали XRPD.	XRPD	Свободное основание + свободный сахарин
27	50 мг пиримидином по формуле (II) и 100 мг салициловой кислоты (1:4,4 экв.) растворяли в EtOAc (2 мл) и затем добавляли 16 мл гептана. Образовывалось легкое замутнение и суспензию перемешивали в течение 3 дней. Смесь обрабатывали ультразвуком в течение двух минут и фильтровали. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.	XRPD	Кристаллический, возможный сокристалл салициловой кислоты с некоторым избытком салициловой кислоты.
28	Дифрактограмма XRPD показывала, что присутствует избыток салициловой кислоты, таким образом, твердый продукт промывали изо-PrOH (3 мл), снова фильтровали и подвергали XRPD и ЯМР.	XRPD	Сокристалл салициловой кислоты все еще с некоторым избытком салициловой кислоты. ТГ-ИКФС предполагает наличие формы

			без растворителя.
29	<p>157 мг пиримидином по формуле (II) растворяли в 3,0 мл изопропанола (нагретом для растворения). Получали исходный раствор салициловой кислоты в изопропаноле (~1,1 М) и добавляли 1,0 мл такого раствора к раствору лекарственного вещества. Вносили затравку SP273-SAL-P1-w и перемешивали при к. т. Позволяли медленно выпаривать часть растворителя (около одного мл выпаривалось через три дня), затем фильтровали и твердое вещество подвергали XRPD.</p>	XRPD	Сокристалл салициловой кислоты. 1:1
30	<p>80 мг пиримидином по формуле (II) и 30 мг сорбита (1:1,2 экв.) измельчали в шаровой мельнице в течение 10 мин с 60 μл MeOH в качестве растворителя. Полученное белое твердое вещество подвергали XRPD.</p>	XRPD	Возможный сольват MeOH + свободный сорбит
31	<p>40 мг пиримидином по формуле (II) растворяли в 1 мл насыщенного раствора сорбита (прибл. 0,05 М) в EtOH при 75°C, смесь была прозрачной. Раствор концентрировали в течение ночи, на стенках появлялось немного кристаллов (очень мало вещества), концентрировали еще 24 часа, раствор полностью испарялся, оставляя белое твердое вещество. Полученное белое твердое вещество</p>	XRPD	Свободное основание + свободный сорбит

	подвергали XRPD.		
32	50 мг пиримидином по формуле (II) и 100 мг янтарной кислоты (1:5 экв.) растворяли вместе в ацетоне (4 мл) с нагревом при 35°C. Все растворялось. Прозрачный раствор перемешивали в течение 1 дня. На следующий день возникала суспензия. Фильтровали и подвергали XRPD.	XRPD	Янтарная кислота, не было образования сокристалла.

Пример 17: Характеристика кристаллической формы 8

A. Характеристика

[0526] Сокристалл бензойной кислоты из эксперимента 5 в таблице 17 анализировали с помощью анализов XRPD, ДСК и ТГ-ИКФС с использованием вышеуказанных соединений. Полученная дифрактограмма XRPD, профиль ДСК и профиль ТГ-ИКФС приведены на фиг. 29-31, соответственно, и пики XRPD приведены в таблице 8.

[0527] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 29, а также профилей ДСК и ТГА, полученный твердый материал определяли как сокристалл бензойной кислоты и называли кристаллическая форма 8.

B. Определение кристаллической структуры

[0528] Около 82,4 мг исходного материала сокристалла бензойной кислоты по формуле (II) добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл с добавлением 2,0 мл смеси растворителей EtOAc/н-гексана (1:6, объем/объем). Суспензию перемешивали с помощью магнитной мешалки (1000 об/мин) при к. т. в течение 5 дней и фильтровали через мембрану ПТФЭ 0,45 мкм. Затем 0,5 мл прозрачного фильтрата переносили в чистый флакон с оболочкой объемом 4 мл (44,6 мм × 14,65 мм). Флакон с оболочкой герметично закрывали PE-пробкой с одним отверстием и помещали в вытяжной шкаф при комнатной температуре для медленного выпаривания. Через 14 дней медленного выпаривания получали блокоподобные кристаллы.

[0529] Подходящий монокристалл с хорошим дифракционным качеством выбирали из образца блокоподобных кристаллов и заворачивали в Paratone-N (криопротектор на основе масла). Кристалл устанавливали на майларную петлю в произвольной

ориентации и погружали в поток азота при 120 К. Предварительное исследование и сбор данных проводили на дифрактометре Rigaku XtaLAB Synergy R (Cu/K α рентгеновское излучение, $\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$) и анализировали с помощью пакета программного обеспечения *CrysAlisPro (V1.171.40.67a, Rigaku, 2019)*.

[0530] Параметры ячеек и матрицу ориентации для сбора данных снимали и уточняли (алгоритм Т-вектора Dirax) с помощью программного обеспечения *CrysAlisPro (V1.171.40.67a, Rigaku, 2019)* с использованием установочных углов 37110 отражений в диапазоне $3,716^\circ < \theta < 75,227^\circ$. Данные собирали до минимального угла дифракции (θ) $3,734^\circ$ и максимального угла дифракции (θ) $76,055^\circ$ при 120 К. Полнота составляла 100%. Среднее значение I/σ данных составляло 64,1, а наибольшее разрешение ограничено на уровне $0,79 \text{ \AA}$.

[0531] Снимки были интегрированы в *CrysAlisPro (V1.171.40.67a, Rigaku, 2019)*. Всего было собрано 66366 отражений, из которых 6371 были уникальными. К данным применяли поправки Лоренца и поляризационные поправки. Эмпирическую коррекцию абсорбции проводили с помощью *CrysAlisPro (V1.171.40.67a, Rigaku, 2019)* с использованием сферических гармоник, реализованных в SCALE3 ABSPACK. Коэффициент абсорбции μ данного материала составлял $0,882 \text{ мм}^{-1}$ при такой длине волны ($\lambda = 1,542 \text{ \AA}$), а минимальное и максимальное пропускание составляли 0,7464 и 1,0000, соответственно. Значения интенсивности эквивалентных отражений усредняли. Фактор соглашения для усреднения составлял 3,65% на основе интенсивности.

[0532] Структуру определяли в пространственной группе $P21/n$ с помощью программы определения структуры *ShelXT* (Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2015, A71, 3-8) с использованием Intrinsic Phasing и уточняли с помощью пакета уточняющих программ *ShelXL (Version 2018/3)* (Sheldrick, G.M. Acta Cryst. 2015, C71, 3-8) с использованием полноматричного метода наименьших квадратов на F^2 , содержащейся в *OLEX2* (Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341). Все неводородные атомы были уточнены анизотропным способом. Атомы водорода (H2), связанные с атомами кислорода (O2), определяли и произвольно уточняли на основе карты Фурье. Другие атомы водорода рассчитывали геометрически и уточняли с помощью модели «наездника».

[0533] Рассчитанную дифрактограмму XRPD получали для излучения Cu с использованием программы *Mercury* (Macrae, C. F., Edgington, P. R., McCabe, P.,

Pidcock, E., Shields, G. P., Taylor, R., Towler, M. & van de Streek, J. J. Appl. Cryst. 2006, 39, 453–457) и атомных координат, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из структуры монокристалла.

[0534] Представления кристаллических структур были созданы с помощью *Olex2* и *Diamond* (Brandenburg, K. DIAMOND, 1999, Crystal Impact GbR, Bonn, Germany). Картина тепловых эллипсоидов была создана с помощью *ORTEP-III* (L. J. Farrugia. J. Appl. Cryst. 2012, 45, 849–854).

[0535] Подходящий монокристалл отделяли и выбирали из блокоподобных кристаллов и выбирали для сбора данных рентгеновской дифракции монокристаллов. Кристаллическую систему монокристалла определяли как моноклинную, а пространственную группу определяли как $P2_1/n$. Кристаллографические данные и параметры уточнения представлены в таблице 18.

Таблица 18. Кристаллографические данные кристаллической формы 8

Эмпирическая формула	$C_{34}H_{31}F_3N_8O_3$
Молекулярный вес по формуле соединения	656,67
Температура	120,00(10) К
Длина волны	$CuK\alpha$ ($\lambda = 1,54184 \text{ \AA}$)
Система кристалла, пространственная группа	Моноклинная, $P2_1/n$
Размеры элементарной ячейки	$a = 10,61070(10) \text{ \AA}$ $b = 12,39940(10) \text{ \AA}$ $c = 24,15170(10) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 101,4110(10)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Объем	$3114,74(4) \text{ \AA}^3$
Z, рассчитанное значение плотности	4, 1,440 г/см ³
Коэффициент поглощения	0,882 мм ⁻¹
F(000)	1368,0
Размер кристалла	$0,047 \times 0,043 \times 0,033 \text{ мм}^3$
2 Тета-диапазон для сбора	От 7,012 до 110,646

данных	
Предельные индексы	-12 ≤ h ≤ 13 -15 ≤ k ≤ 15 -29 ≤ l ≤ 30
Собранные отражения/Независимые отражения	66366/6371 [R _{int} =0,0365, R _{sigma} =0,0156]
Способ уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F ²
Полнота	100%
Данные/ограничения/параметры	6371/0/440
Критерий адекватности на F ²	1,046
Окончательные R индексы [I ≥ 2sigma(I)]	R ₁ = 0,0417, wR ₂ = 0,1067
Окончательные R индексы [все данные]	R ₁ = 0,0446, wR ₂ = 0,1088
Наибольший пик дифференциала и отверстие	0,64/-0,25 e.Å ⁻³

[0536] Как показано на фиг. 32, асимметричная единица монокристаллической структуры состояла из одной нейтральной молекулы по формуле (II) и одной нейтральной молекулы бензойной кислоты, что указывает на то, что кристалл представляет собой сокристалл бензойной кислоты по формуле (II).

Пример 18: Характеристика кристаллической формы 9

A. Характеристика

[0537] Сокристалл салициловой кислоты из эксперимента 29 в таблице 17 анализировали с помощью анализа XRPD и ¹H ЯМР с использованием вышеуказанных условий. Полученные дифрактограммы XRPD и ¹H ЯМР представлены на фиг. 33-34, соответственно.

[0538] На основе дифрактограммы XRPD, представленной на фиг. 33, а также профиля ¹H ЯМР (фиг. 34), полученный твердый материал определяли как сокристалл салициловой кислоты и называли кристаллическая форма 9.

А. Определение кристаллической структуры

- [0539] Около 3,2 мг сокристалла салициловой кислоты по формуле (II) добавляли в стеклянный флакон объемом 3 мл с дополнительным 0,5 мл смеси растворителей ацетона/н-гептана (1:8, объем/объем). Для ускорения растворения твердого образца применяли ультразвуковую обработку, после чего суспензию фильтровали с помощью фильтра (мембрана ПТФЭ 0,45 мкм). Затем прозрачный фильтрат переносили в чистый флакон с оболочкой объемом 4 мл (44,6 мм x 14,65 мм). Флакон с оболочкой герметично закрывали РЕ-пробкой с одним отверстием. Флакон с оболочкой помещали в вытяжной шкаф при комнатной температуре для медленного выпаривания. Через 2 дня медленного выпаривания наблюдали стержнеподобные кристаллы.
- [0540] Подходящий монокристалл с хорошим дифракционным качеством выбирали из образца стержнеподобных кристаллов и заворачивали в Paratone-N (криопротектор на основе масла). Кристалл устанавливали на майларную петлю в произвольной ориентации и погружали в поток азота при 184 К. Предварительное исследование и сбор данных проводили на дифрактометре Bruker D8 Venture (источник рентгеновских лучей METALJET Ga, PHOTON II) и анализировали с помощью пакета программного обеспечения APEX3.
- [0541] Параметры ячеек и матрицу ориентации для сбора данных снимали и уточняли с помощью программного обеспечения *SAINTE* (Version: 8.37A) с использованием установочных углов 9918 отражений в диапазоне $3,252^\circ < \theta < 54,786^\circ$. Данные собирали до минимального угла дифракции (θ) $3,506^\circ$ и максимального угла дифракции (θ) $55,323^\circ$ при 184 К. Полнота составляла 99,84%. Среднее значение I/σ данных составляло 13,0, а наибольшее разрешение ограничено на уровне 0,82 Å.
- [0542] Снимки были интегрированы в *SAINTE* (версия: 8.37A). Всего было собрано 38333 отражений, из которых 6058 были уникальными. К данным применяли поправки Лоренца и поляризационные поправки. Коррекцию абсорбции проводили с помощью SADABS (версия: 2016/2) методом многократного сканирования. Коэффициент абсорбции μ данного материала составлял 0,579 мм⁻¹ при такой длине волны ($\lambda = 1,34139$ Å), а минимальное и максимальное пропускание составляли 0,5107 и 0,7508, соответственно. Фактор соглашения для усреднения составлял 12,23% на основе интенсивности.
- [0543] Структуру определяли в пространственной группе *P21/c* с помощью

программы определения структуры *ShelXT*¹ с использованием Intrinsic Phasing и уточняли с помощью пакета уточняющих программ *ShelXL*² (версия 2018/3) с использованием полноматричного метода наименьших квадратов на F^2 , содержащейся в *OLEX2*. Все неводородные атомы были уточнены анизотропным способом. Атомы водорода (H2), связанные с атомами кислорода (O2), определяли и произвольно уточняли на основе карты Фурье. Другие атомы водорода рассчитывали геометрически и уточняли с помощью модели «наездника».

[0544] Рассчитанную дифрактограмму XRPD получали для излучения Cu с использованием программы *Mercury* и атомных координат, пространственной группы и параметров элементарной ячейки из структуры монокристалла. Представления кристаллических структур были созданы с помощью *Olex2* и *Diamond*.

[0545] Подходящий монокристалл отделяли и выбирали из блокоподобных кристаллов и выбирали для сбора данных рентгеновской дифракции монокристаллов. Кристаллическую систему монокристалла определяли как моноклинную, а пространственную группу определяли как $P2_1/c$. Кристаллографические данные и параметры уточнения изложены в таблице 19.

Таблица 19. Кристаллографические данные кристаллической формы 9

Эмпирическая формула	$C_{34}H_{31}F_3N_8O_4$
Молекулярный вес по формуле соединения	672,67
Температура	184,08 К
Длина волны	$CuK\alpha$ ($\lambda = 1,34139 \text{ \AA}$)
Система кристалла, пространственная группа	Моноклинная, $P2_1/c$
Размеры элементарной ячейки	$a = 10,8387(11) \text{ \AA}$ $b = 12,3761(12) \text{ \AA}$ $c = 24,242(2) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $\beta = 102,631(5)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$

Объем	3173,1(5) Å ³
Z, рассчитанное значение плотности	4, 1,408 г/см ³
Коэффициент поглощения	0,579 мм ⁻¹
F(000)	1400,0
Размер кристалла	0,08 × 0,06 × 0,05 мм ³
2 Тета-диапазон для сбора данных	От 7,012 до 110,646
Предельные индексы	-12 ≤ h ≤ 13 -15 ≤ k ≤ 14 -29 ≤ l ≤ 29
Собранные отражения/Независимые отражения	38333/6058 [R _{int} =0,1223, R _{sigma} =0,0767]
Способ уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F ²
Полнота	100%
Данные/ограничения/параметры	6058/0/454
Критерий адекватности на F²	1,048
Окончательные R индексы [I ≥ 2sigma(I)]	R ₁ = 0,0644, wR ₂ = 0,1585
Окончательные R индексы [все данные]	R ₁ = 0,1065, wR ₂ = 0,1867
Наибольший пик дифференциала и отверстие	0,44/-0,35 е.Å ⁻³

[0546] Как показано на фиг. 35, асимметричная единица монокристаллической структуры состояла из одной нейтральной молекулы по формуле (II) и нейтральной молекулы салициловой кислоты, что указывает на то, что кристалл представляет собой сокристалл салициловой кислоты по формуле (II).

Пример 19: Исследования фармакокинетики у мышей

[0547] Исследования фармакокинетики у мышей (ФК) проводили с использованием кристаллической формы 8 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина, как раскрыто в данном документе.

[0548] Исследования ФК состояли из исследований однократного перорального воздействия, которые проводили на самках мышей NOD/SCID (приблизительно 6-8

недель и 20-30 г на момент исследования) с использованием дозы соединения 300 мг/кг и объема дозирования 10 мл/кг. Перед введением дозы мышей оставляли на ночь натощак. У животных был свободный доступ к пище и воде после введения дозы.

[0549] Кровь отбирали последовательно из дорсальной метатарзальной вены до введения дозы, через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 и 24 часа после введения дозы п/о. Приблизительно 0,03 мл крови собирали в каждой временной точке и центрифугировали при 4000 G в течение 5 минут при 4°C с получением плазмы. Затем образцы плазмы хранили в морозильной камере при температуре $-75 \pm 15^{\circ}\text{C}$ до проведения ЖХ-МС/МС анализа.

[0550] Концентрации соединения в образцах плазмы затем анализировали с помощью метода ЖХ-МС/МС. Для расчетов ФК использовали WinNonlin (Phoenix™, версия 6,1) или другое аналогичное программное обеспечение. Следующие параметры ФК рассчитывали, по возможности, на основе данных зависимости концентрации в плазме от времени: C_{\max} , T_{\max} , $T_{1/2}$, AUC_{inf} и AUC_{last} . Данные ФК описывали с помощью описательной статистики, такой как среднее значение со стандартным отклонением.

[0551] Результаты для кристаллической формы 8 приведены в таблице 20 ниже и на фиг. 36.

Таблица 20. Краткое описание ФК параметров кристаллической формы 8

ФК параметры	Единица	Мышь 10	Мышь 11	Мышь 12	Среднее	SD	CV (%)
$T_{1/2}$	ч	Нет данных	11,4	2,08	6,8	Нет данных	Нет данных
T_{\max}	ч	8,00	0,500	2,00	3,50	3,97	113
C_{\max}	нг/мл	8810	18200	17300	14770	5181	35,1
AUC_{last}	ч*нг/мл	144793	167910	233433	182045	45980	25,3

Пример 20: Распределение кристаллической формы 2 в мозге и плазме мышцы

[0552] Самок мышей NOD SCID в возрасте 6-8 недель и весом тела 18-22 г приобретали у Beijing Anikeeper Biotech Co, Ltd. Животных приучали к окружающей среде в течение по меньшей мере 7 дней до начала исследования. Мышам дозировали кристаллическую форму 2 на уровне дозы или 100 мг/кг, или 300 мг/кг с помощью желудочного зонда в течение 28 дней. Через 24 часа после введения 27 доз

соединения трюх мышей подвергали эвтаназии с помощью CO₂. Через четыре часа после введения 28 доз соединения трюх мышей подвергали эвтаназии с помощью CO₂. В каждой временной точке собирали весь мозг. Кроме того, приблизительно 0,03 мл крови собирали в каждой временной точке и центрифугировали при 4000G в течение 5 минут при 4°C с получением плазмы. Затем образцы хранили в морозильной камере при температуре -75 ± 15°C до проведения ЖХ-МС/МС анализа. Концентрации соединения в гомогенатах мозга (нг/г) и плазме (нг/мл) затем анализировали с помощью метода ЖХ-МС/МС. Данные ФК описывали с помощью описательной статистики, такой как среднее значение со стандартным отклонением.

[0553] Как показано в таблице 20 и на фигуре 37, в тканях мозга наблюдали измеримый уровень лекарственного средства. Не было отмечено явного накопления лекарственного средства в мозге после многократного дозирования.

Таблица 20. Краткое описание проникновения в мозг кристаллической формы 2 у мышей NOD SCID

Параметры	Кристаллическая форма 2	
100 мг/кг	4 ч (день 28)	24 ч (день 28)
Конц. в мозге (нг/г)	1525 ± 559	19,5
Конц. в плазме (нг/мл)	5040 ± 694	178 ± 165
Отношение м/п	0,306±0,125	0,091 ± 0,014
300 мг/кг		
Конц. в мозге (нг/г)	6500 ± 1050	66,1 ± 81,7
Конц. в плазме (нг/мл)	15333 ± 2318	667 ± 852
Отношение м/п	0,424 ± 0,018	0,102 ± 0,007

Пример 21. Распределение кристаллической формы 2 в мозге и плазме мыши

[0554] Самцов и самок крыс Sprague Dawley приобретали у Beijing Anikeeper Biotech Co, Ltd. Животных приучали к окружающей среде до начала исследования. Крысам вводили однократную дозу 100 мг/кг кристаллической формы 2 с помощью желудочного зонда. Перед введением дозы крыс оставляли на ночь натошак. У животных был доступ к пище с 2 часов после введения дозы и свободный доступ к воде во время всего исследования. Приблизительно 0,2 мл крови отбирали через

временную вену в каждой временной точке и центрифугировали при 4000G в течение 5 минут при 4°C с получением плазмы. Затем образцы хранили в морозильной камере при температуре $-75 \pm 15^\circ\text{C}$ до проведения ЖХ-МС/МС анализа. Весь мозг собирали после гемоперфузии и замораживали на сухом льду перед хранением при $-75 \pm 15^\circ\text{C}$. Перед проведением анализа ЖХ-МС/МС весь мозг взвешивали и гомогенизировали с водой в отношении веса ткани (г) к объему воды (мл) 1:3 до анализа. Фактическая концентрация представляет собой измеренное значение, умноженное на коэффициент разбавления. Данные ФК описывали с помощью описательной статистики, такой как среднее значение со стандартным отклонением.

[0555] Как показано в таблице 21 и на фигуре 38, в тканях мозга наблюдали измеримый уровень лекарственного средства. Аналогичный профиль выведения также наблюдали между плазмой и тканями мозга, что говорит о быстром равновесии между системным кровообращением и тканями мозга.

Таблица 21. Краткое описание проникновения в мозг кристаллической формы 2 у самцов и самок крыс SD

Параметры	Кристаллическая форма 2	
	Плазма	Мозг
Самец		
C_{\max} (нг/мл или нг/г)	5297	3903
t_{\max} (ч)	8,00	8,00
$t_{1/2}$ (ч)	9,13	7,43
$AUC_{0-\infty}$ (нг.ч/мл или нг.ч/г)	101618	60596
Конц. м/п Отношение при t_{\max}	0,731	
Самка		
C_{\max} (нг/мл или нг/г)	9760	5613
t_{\max} (ч)	8,00	8,00
$t_{1/2}$ (ч)	16,9	12,8
$AUC_{0-\infty}$ (нг.ч/мл или нг.ч/г)	266414	120933
Конц. м/п Отношение при t_{\max}	0,580	

[0556] После полного описания настоящего изобретения специалистам в данной области техники будет понятно, что то же самое можно осуществить в широком и

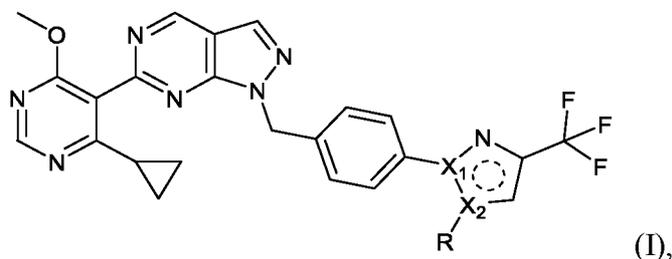
эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров, не затрагивая объема настоящего изобретения или любого его варианта осуществления.

[0557] Другие варианты осуществления настоящего изобретения станут очевидны для специалистов в данной области техники после рассмотрения описания изобретения и при практической реализации описанного в данном документе изобретения. Подразумевается, что описание и примеры являются исключительно иллюстративными, а фактический объем и сущность изобретения определены нижеприведенной формулой изобретения.

[0558] Все патенты и публикации, цитируемые в данном документе, полностью включены посредством ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая форма соединения по формуле (I):

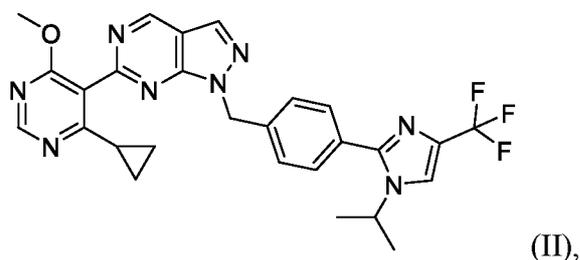


или его фармацевтически приемлемая соль,

где R представляет собой C₁₋₃ алкил; и

X₁ и X₂ независимо выбраны из группы, состоящей из N и C.

2. Твердая форма по п. 1, которая представляет собой твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II):



или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Твердая форма по п. 2, причем твердая форма представляет собой фармацевтически приемлемый сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) и второе фармацевтически приемлемое соединение.
4. Твердая форма по п. 3, где фармацевтически приемлемый сокристалл образован между 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидином по формуле (II) и фармацевтически приемлемой кислотой.
5. Твердая форма по п. 4, где фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту.

6. Твердая форма по п. 5, где сокристалл гентизиновой кислоты представляет собой кристаллическую форму 2, которая характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $22,5 \pm 0,2$ градуса два тета.
7. Твердая форма по п. 5, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 9.
8. Твердая форма по п. 5, которая характеризуется эндотермическим пиком при около $186,0^{\circ}\text{C}$, как установлено с помощью ДСК.
9. Твердая форма по п. 5, которая характеризуется профилем ДСК, как показано на фиг. 10.
10. Твердая форма по п. 5, которая характеризуется потерей около 3,17 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 170°C , как установлено с помощью ТГА.
11. Твердая форма по п. 5, которая характеризуется профилем ТГА, как показано на фиг. 10.
12. Твердая форма по п. 5, которая характеризуется по меньшей мере двумя из следующего:
 - а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 9;
 - б) профилем ДСК, как показано на фиг. 10; или
 - с) профилем ТГА, как показано на фиг. 10.
13. Смесь, содержащая твердую форму по любому из пп. 5-12 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
14. Твердая форма 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II) по п. 1 или п. 2, выбранная из группы, состоящей из:
 - а) кристаллической формы А, причем форма А характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,3 \pm 0,2$, $21,5 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градуса два тета;

- b) кристаллической формы С, причем форма С характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $14,2 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$ и $19,1 \pm 0,2$ градуса два тета;
 - c) кристаллической формы D, причем форма D характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $13,9 \pm 0,2$, $15,2 \pm 0,2$ и $19,3 \pm 0,2$ градуса два тета;
 - d) кристаллической формы E, причем форма E характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,6 \pm 0,2$, $18,7 \pm 0,2$ и $20,9 \pm 0,2$ градуса два тета; и
 - e) кристаллической формой F, причем форма F характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $10,7 \pm 0,2$, $14,3 \pm 0,2$ и $21,8 \pm 0,2$ градуса два тета;
- или их комбинаций.
15. Твердая форма по п. 14, причем твердая форма представляет собой кристаллическую форму А.
16. Твердая форма по п. 15, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующего:
- a) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 1;
 - b) эндотермическим пиком при приблизительно 165°C , как установлено с помощью ДСК;
 - c) профилем ДСК, как показано на фиг. 2;
 - d) потерей около 0,93 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 150°C , как установлено с помощью ТГА; или
 - e) профилем ТГА, как показано на фиг. 2.
17. Смесь, содержащая твердую форму по п. 15 или п. 16 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
18. Твердая форма по п. 14, причем твердая форма представляет собой кристаллическую форму С.
19. Твердая форма по п. 18, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, как

показано на фиг. 3.

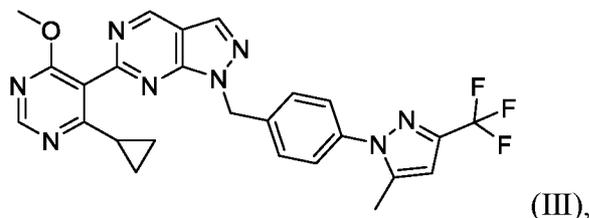
20. Смесь, содержащая твердую форму по п. 18 или п. 19 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
21. Твердая форма по п. 14, причем твердая форма представляет собой кристаллическую форму D.
22. Твердая форма по п. 21, которая характеризуется дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 4.
23. Смесь, содержащая твердую форму по п. 21 или п. 22 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
24. Твердая форма по п. 14, причем твердая форма представляет собой кристаллическую форму E.
25. Твердая форма по п. 24, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующего:
 - a) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 5.
 - b) эндотермическим пиком при приблизительно 107°C, как установлено с помощью ДСК.
 - c) профилем ДСК, как показано на фиг. 6.
 - d) потерей около 13,5 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 200°C, как установлено с помощью ТГА.
 - e) профилем ТГА, как показано на фиг. 6.
26. Смесь, содержащая твердую форму по п. 24 или п. 25 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
27. Твердая форма по п. 14, причем твердая форма представляет собой кристаллическую форму F.

28. Твердая форма по п. 37, которая характеризуется одним из следующего:
- а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 25.
 - б) эндотермическим пиком при приблизительно 157°C, как установлено с помощью ДСК.
 - в) профилем ДСК, как показано на фиг. 26.
29. Смесь, содержащая твердую форму по п. 27 или п. 28 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
30. Твердая форма по п. 2, причем твердая форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
31. Твердая форма по п. 30, где фармацевтически приемлемая соль образована между 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидином по формуле (II) и фармацевтически приемлемой кислотой.
32. Твердая форма по п. 30, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль хлористоводородной кислоты.
33. Твердая форма по п. 32, где соль хлористоводородной кислоты представляет собой кристаллическую форму 1, которая характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,5 \pm 0,2$, $22,4 \pm 0,2$ и $23,9 \pm 0,2$ градуса два тета.
34. Твердая форма по п. 32, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующего:
- а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 7;
 - б) эндотермическим пиком при приблизительно 142,1°C, как установлено с помощью ДСК;
 - в) профилем ДСК, как показано на фиг. 8;
 - д) потерей около 4,04 % масс. в диапазоне от около 30°C до около 100°C, как установлено с помощью ТГА; или

- е) профилем ТГА, как показано на фиг. 8.
35. Смесь, содержащая твердую форму по п. 33 или п. 34 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
36. Твердая форма по п. 4, где фармацевтически приемлемая кислота представляет собой бензойную кислоту.
37. Твердая форма по п. 36, где сокристалл бензойной кислоты представляет собой кристаллическую форму 8, которая характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,1 \pm 0,2$, $14,2 \pm 0,2$ и $16,5 \pm 0,2$ градуса два тета.
38. Твердая форма по п. 36, которая характеризуется по меньшей мере двумя из следующего:
- а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 29;
 - б) профилем ДСК, как показано на фиг. 30; или
 - с) профилем ТГ-ИКФС, как показано на фиг. 31.
39. Смесь, содержащая твердую форму по п. 37 или п. 38 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).
40. Твердая форма по п. 4, где фармацевтически приемлемая кислота представляет собой салициловую кислоту.
41. Твердая форма по п. 40, где сокристалл салициловой кислоты представляет собой кристаллическую форму 9, которая характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $11,0 \pm 0,2$, $16,5 \pm 0,2$, $17,3 \pm 0,2$ и $25,3 \pm 0,2$ градуса два тета.
42. Твердая форма по п. 40, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующего:
- а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 33; или
 - б) профилем ^1H ЯМР, как показано на фиг. 34
43. Смесь, содержащая твердую форму по п. 41 или п. 42 и вторую твердую форму 6-(4-

циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (II).

44. Твердая форма по п. 1, которая представляет собой твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III):



или его фармацевтически приемлемую соль.

45. Твердая форма 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III) по п. 44, выбранная из группы, состоящей из:

- а) кристаллической формы А1, причем форма А1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $16,1 \pm 0,2$, $16,7 \pm 0,2$ и $24,8 \pm 0,2$ градуса два тета;
 - б) кристаллической формы В1, причем форма В1 характеризуется дифрактограммой XRPD с пиками при $12,9 \pm 0,2$, $14,5 \pm 0,2$ и $22,6 \pm 0,2$ градуса два тета;
- или их комбинаций.

46. Твердая форма по п. 45, причем твердая форма представляет собой кристаллическую форму А1.

47. Твердая форма по п. 46, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующего:

- а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 11;
- б) эндотермическим пиком при приблизительно $150,5^{\circ}\text{C}$, как установлено с помощью ДСК;
- с) профилем ДСК, как показано на фиг. 12;
- д) потерей около 0,95 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C , как установлено с помощью ТГА; или
- е) профилем ТГА, как показано на фиг. 12.

48. Смесь, содержащая твердую форму по п. 46 или п. 47 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III).
49. Твердая форма по п. 45, причем твердая форма представляет собой кристаллическую форму В1.
50. Твердая форма по п. 107, которая характеризуется по меньшей мере одним из следующего:
- а) дифрактограммой XRPD, как показано на фиг. 13;
 - б) эндотермическим пиком при приблизительно 161,2°C, как установлено с помощью ДСК;
 - в) профилем ДСК, как показано на фиг. 14;
 - д) потерей около 1,58 % масс. в диапазоне от комнатной температуры до около 120°C, как установлено с помощью ТГА; или
 - е) профилем ТГА, как показано на фиг. 14.
51. Смесь, содержащая твердую форму по п. 49 или п. 50 и вторую твердую форму 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III).
52. Твердая форма по п. 44, причем твердая форма представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сокристалл 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина по формуле (III).
53. Твердая форма по п. 52, где фармацевтически приемлемая соль или сокристалл образованы между 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидином по формуле (III) и фармацевтически приемлемой кислотой.
54. Твердая форма по п. 15, причем кристаллическая форма А характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная.
55. Твердая форма по п. 15, причем кристаллическая форма А характеризуется

элементарной ячейкой со значением a около 12,054 Å, значением b около 8,775 Å и значением c около 24,837 Å.

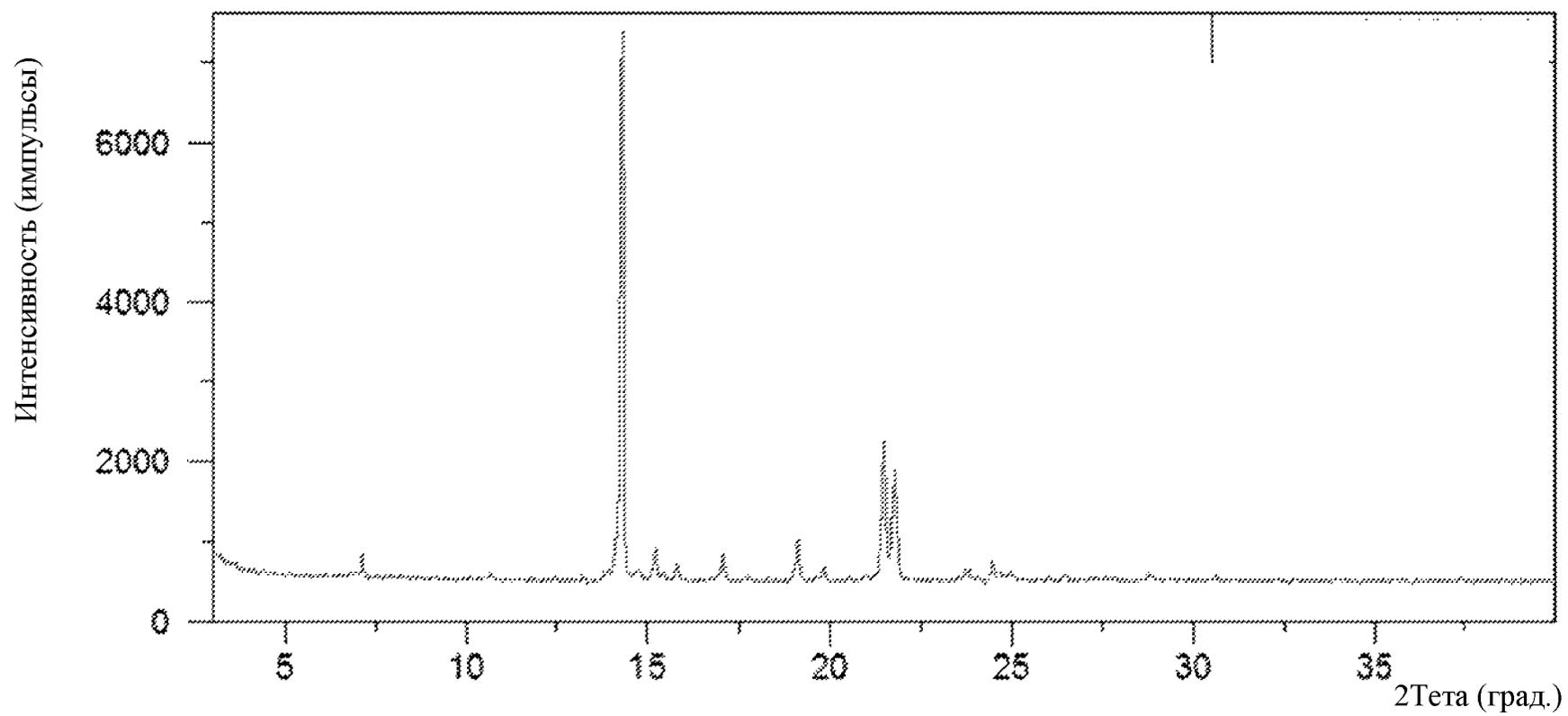
56. Твердая форма по п. 15, причем кристаллическая форма А характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 2603,68 Å³.
57. Твердая форма по п. 6, причем кристаллическая форма 2 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная.
58. Твердая форма по п. 6, причем кристаллическая форма 2 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 11,113 Å, значением b около 12,356 Å и значением c около 24,048 Å.
59. Твердая форма по п. 6, причем кристаллическая форма 2 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 3223,93 Å³.
60. Твердая форма по п. 46, причем кристаллическая форма А1 характеризуется элементарной ячейкой, которая индексируется как моноклинная.
61. Твердая форма по п. 46, причем кристаллическая форма А1 характеризуется элементарной ячейкой со значением a около 12,545 Å, значением b около 8,640 Å и значением c около 21,660 Å.
62. Твердая форма по п. 47, причем кристаллическая форма А1 характеризуется элементарной ячейкой с объемом около 2336,13 Å³.
63. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, причем твердая форма по существу не содержит других полиморфных форм.
64. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтически приемлемый сокристалл представляет собой ее гидрат, ангидрат или сольват.
65. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, причем твердая форма представляет собой кристаллическую форму.

66. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой ее гидрат, ангидрат или сольват.
67. Твердая форма или смесь по п. 64 или п. 66, где сольват представляет собой сольват дихлорметана.
68. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль хлористоводородной кислоты.
69. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, причем твердая форма представляет собой аморфную форму.
70. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, аскорбиновой кислоты, адипиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, транс-коричной кислоты, лимонной кислоты, этандисульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, гликолевой кислоты, капроновой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, R-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, муциновой кислоты, нафталинсульфоновой кислоты, никотиновой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, сахарина, салициловой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, L-виннокаменной кислоты, ванилиновой кислоты, ванилина, этилмальтола, галлиевой кислоты, сложного этилового эфира галлиевой кислоты, 4-гидроксибензойной кислоты, сложного метилового эфира 4-гидроксибензойной кислоты, 3,4,5-тригидроксибензойной кислоты, никотинамида, L-пролина и D-сорбита.
71. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, где

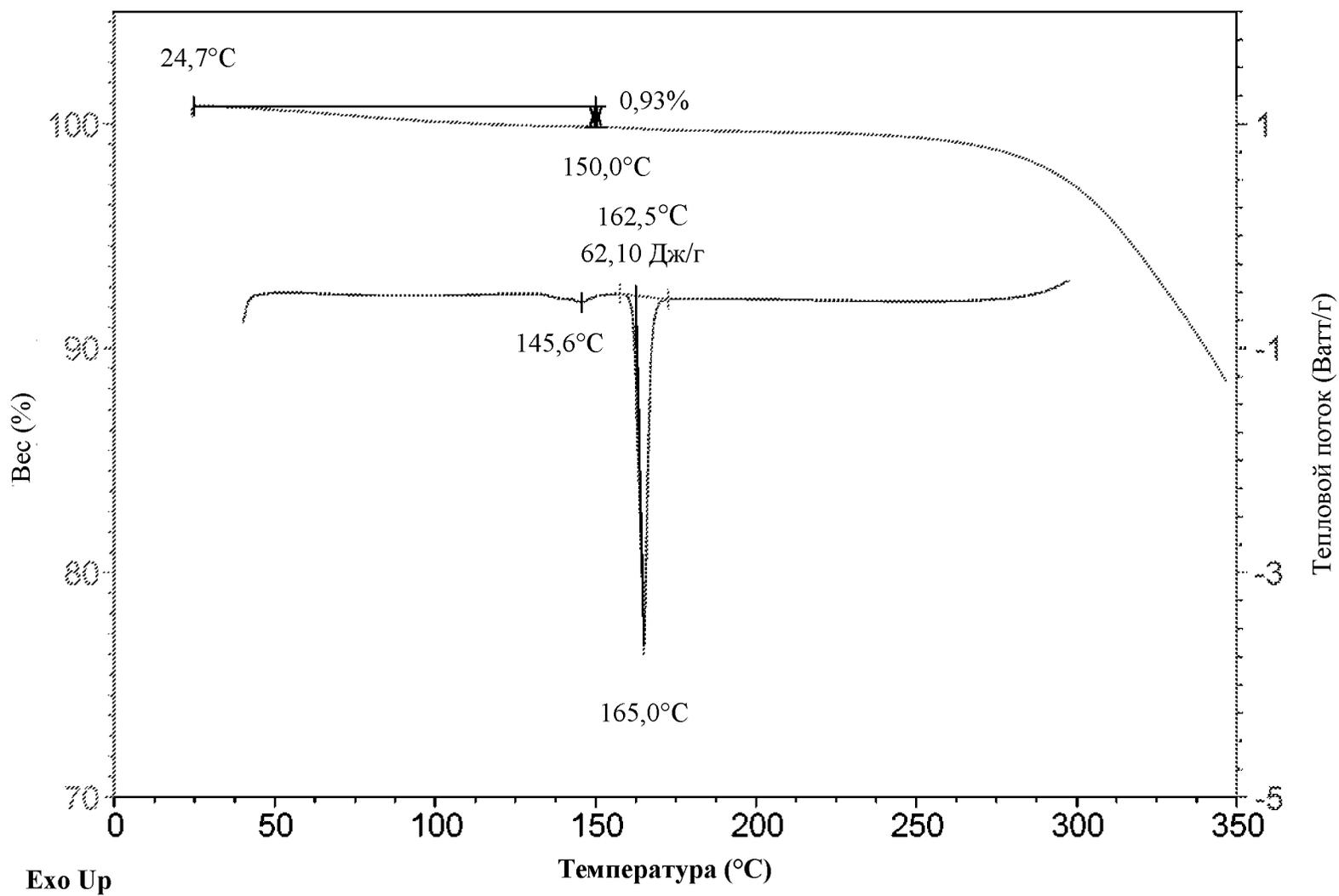
фармацевтически приемлемая кислота выбрана из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, этандисульфоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, бензойной кислоты, салициловой кислоты и галлиевой кислоты.

72. Твердая форма или смесь по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтически приемлемая кислота представляет собой гентизиновую кислоту.
73. Фармацевтическая композиция, содержащая одну или более твердых форм или смесей по пп. 1-72 и один или более фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.
74. Твердая форма, содержащая одну или более твердых форм или смесей по пп. 1-72.
75. Способ лечения рака, предусматривающий введение одной или более твердых форм или смесей по пп. 1-72, фармацевтической композиции по п. 73 или твердой лекарственной формы по п. 74 нуждающемуся в этом пациенту.
76. Применение одной или более твердых форм или смесей по пп. 1-72, фармацевтической композиции по п. 73 или твердой лекарственной формы по п. 74 для изготовления лекарственного препарата для лечения рака.
77. Твердые формы или смеси по пп. 1-72, фармацевтическая композиция по п. 73 или твердая лекарственная форма по п. 74 для применения в способе лечения рака.

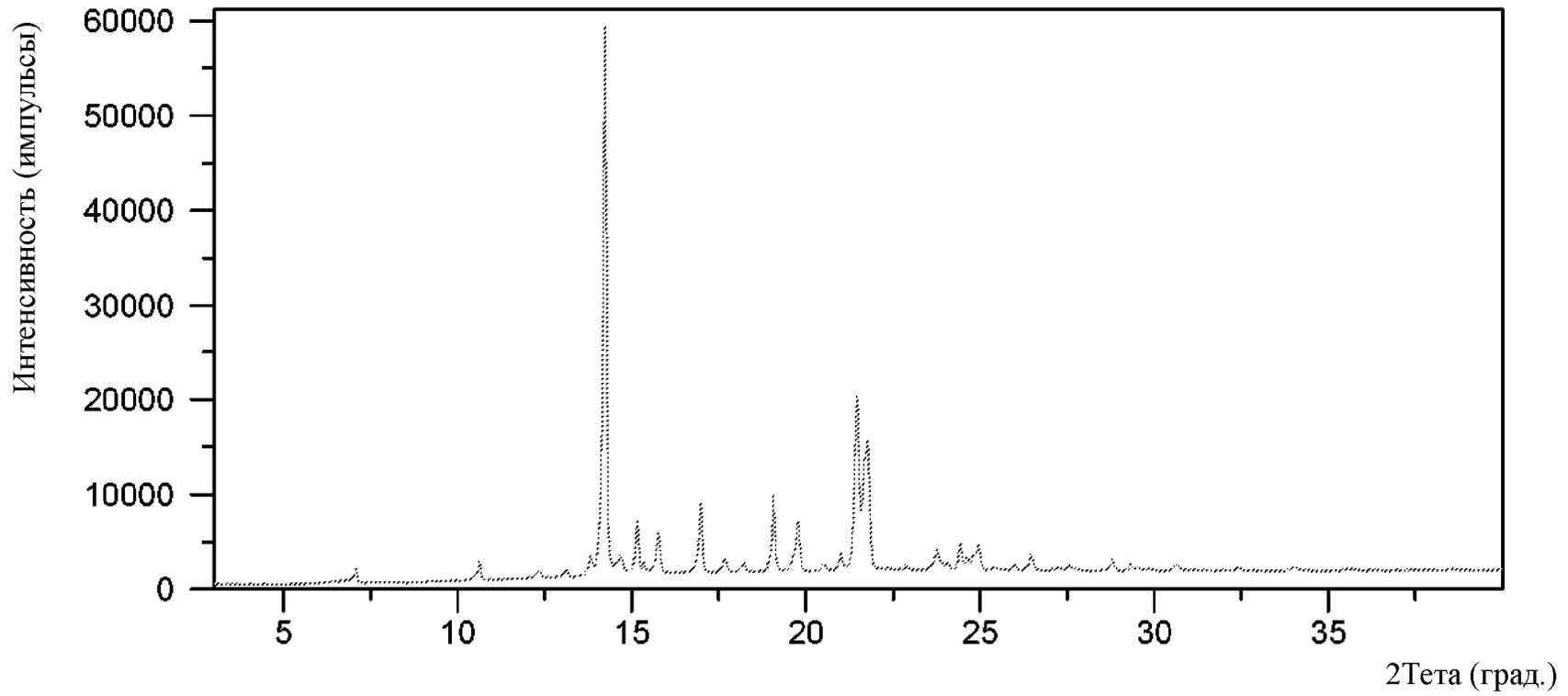
ФИГУРА 1 Дифрактограмма порошковой рентгеновской дифракции («XRPD»), соответствующая кристаллической форме А



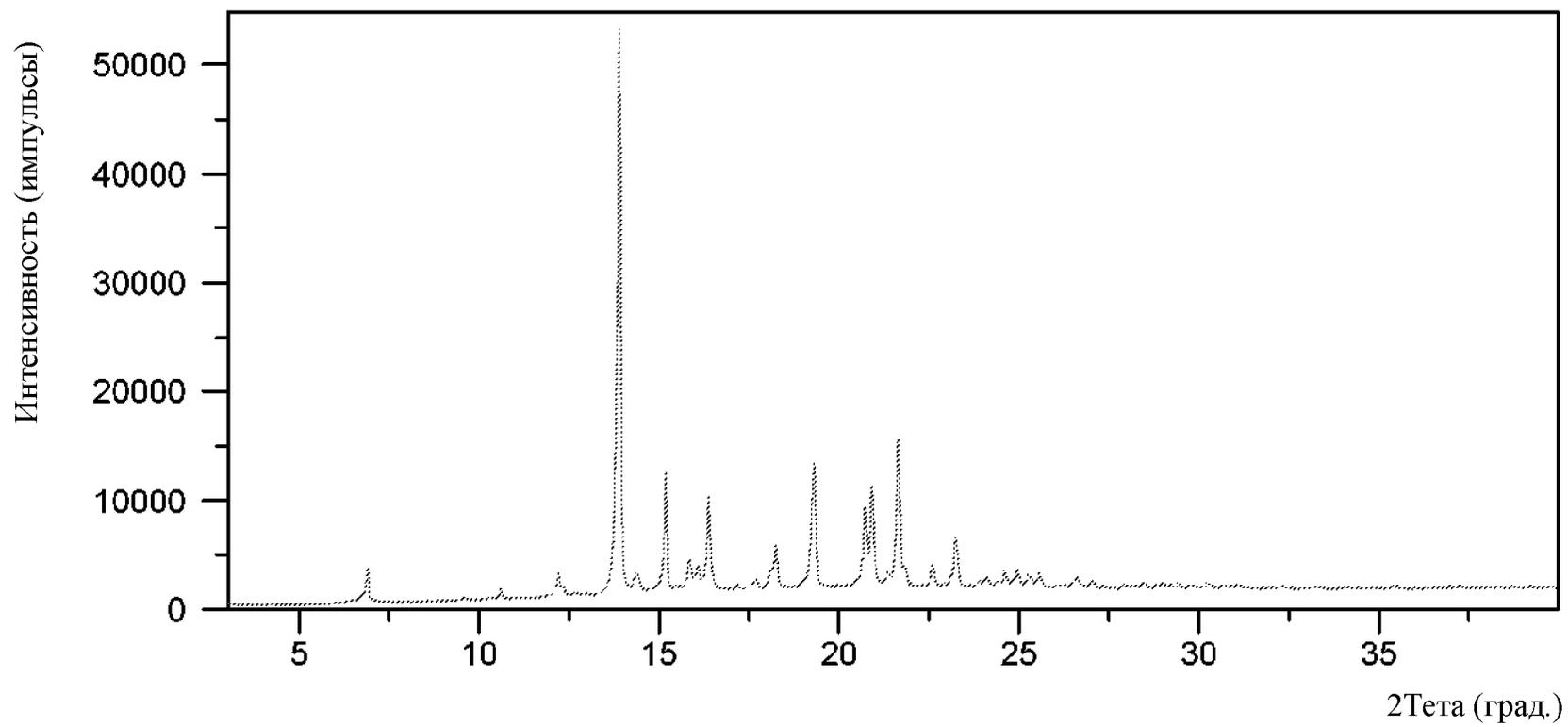
ФИГУРА 2: Термограммы ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме А



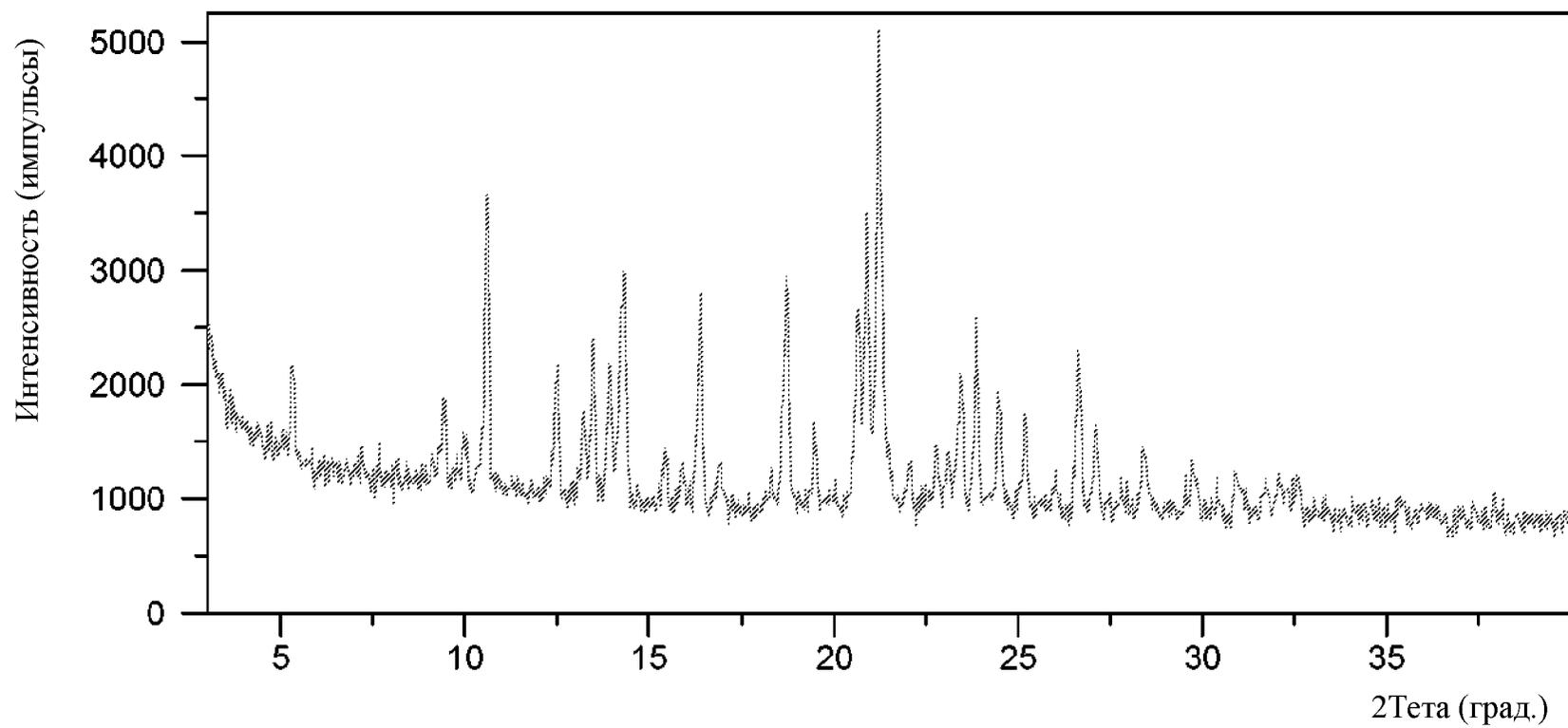
ФИГУРА 3: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме С



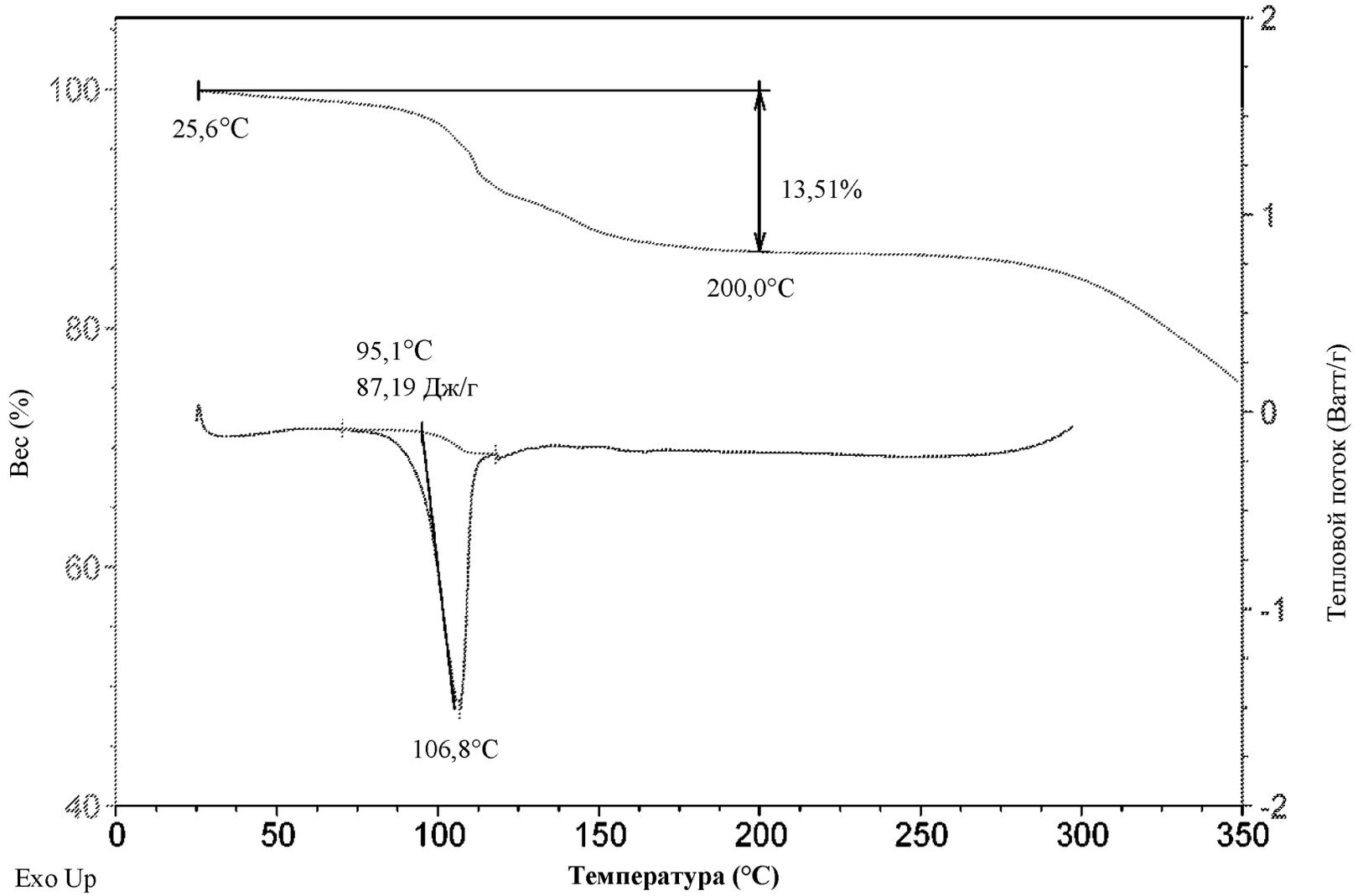
ФИГУРА 4: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме D



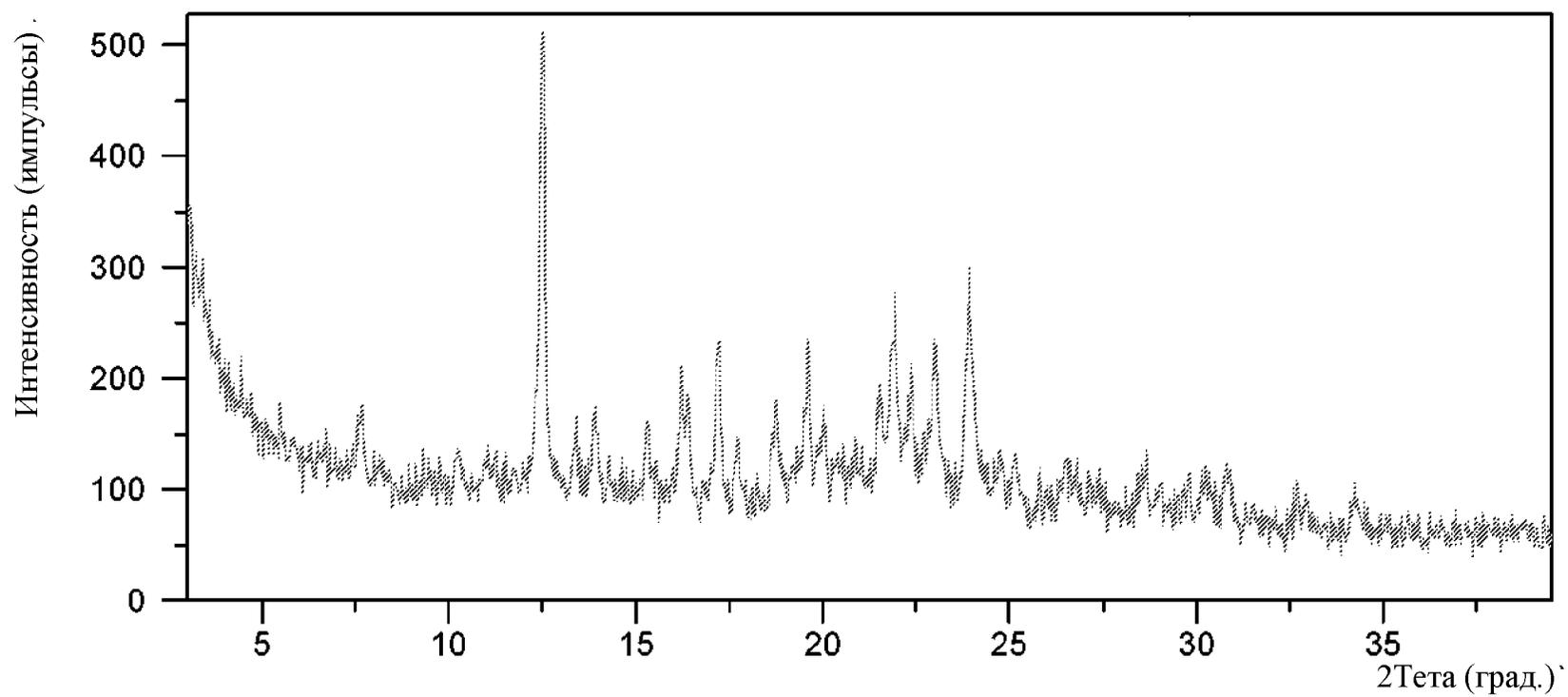
ФИГУРА 5: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме E



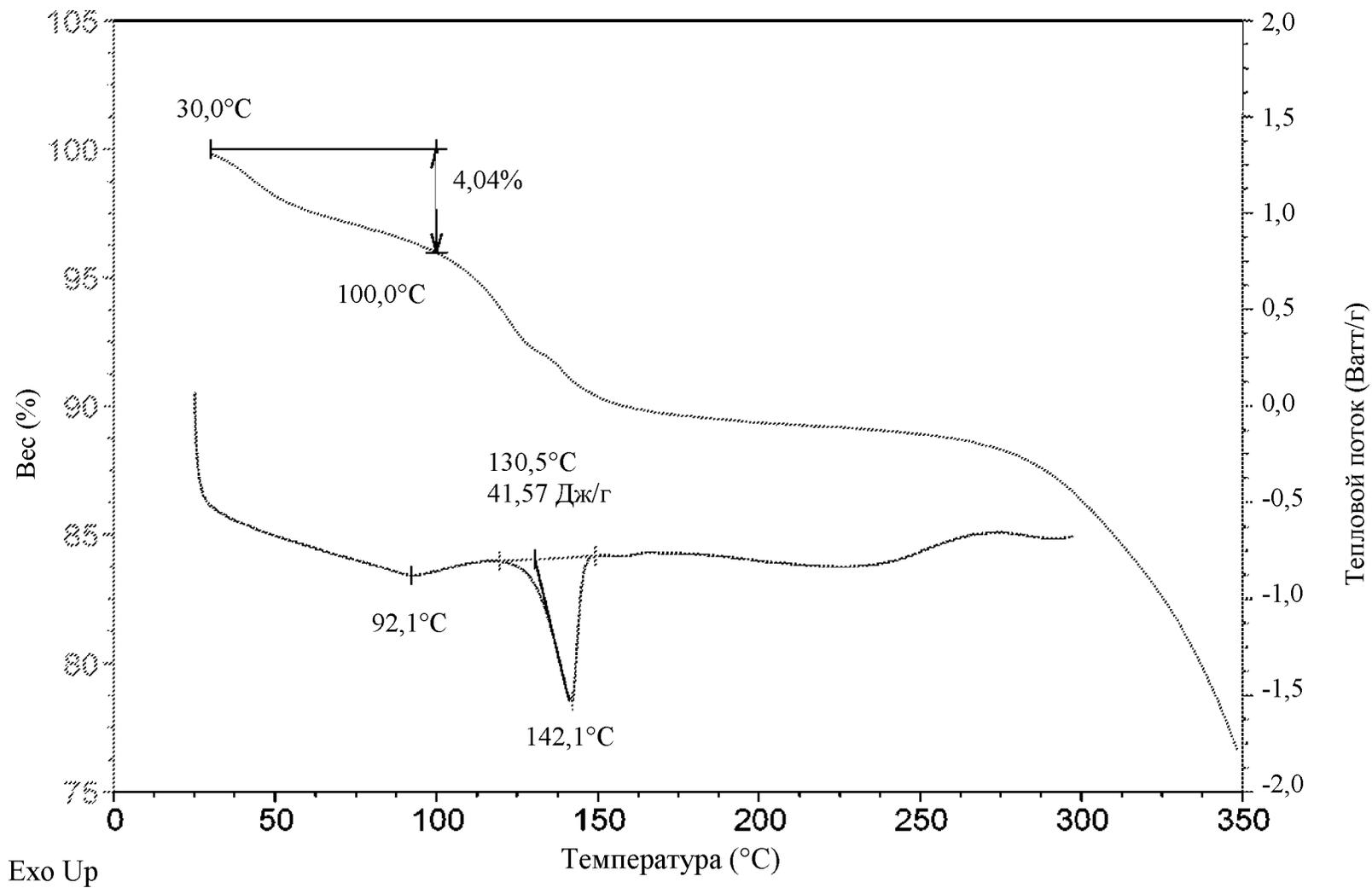
ФИГУРА 6: Термограммы ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме E



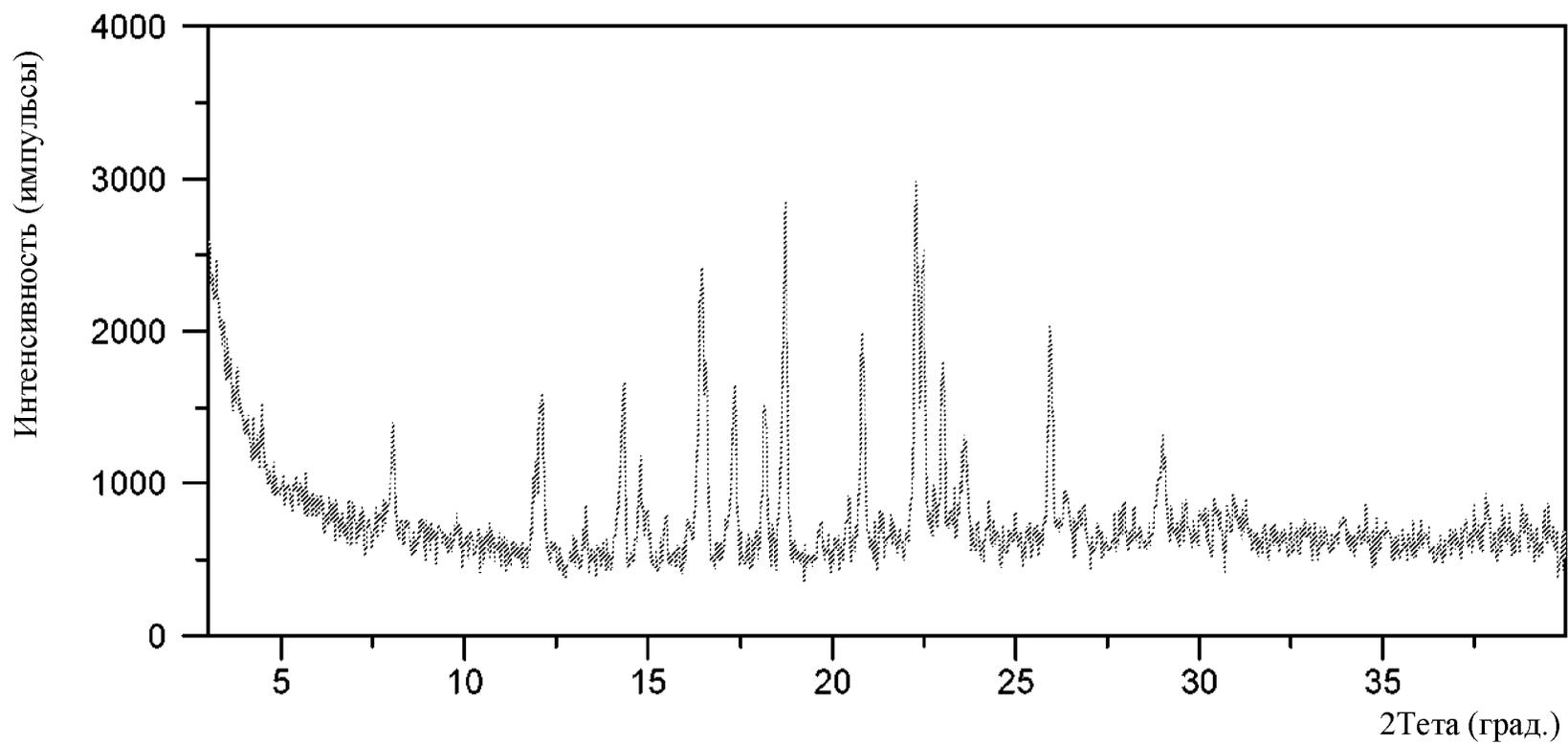
ФИГУРА 7: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 1



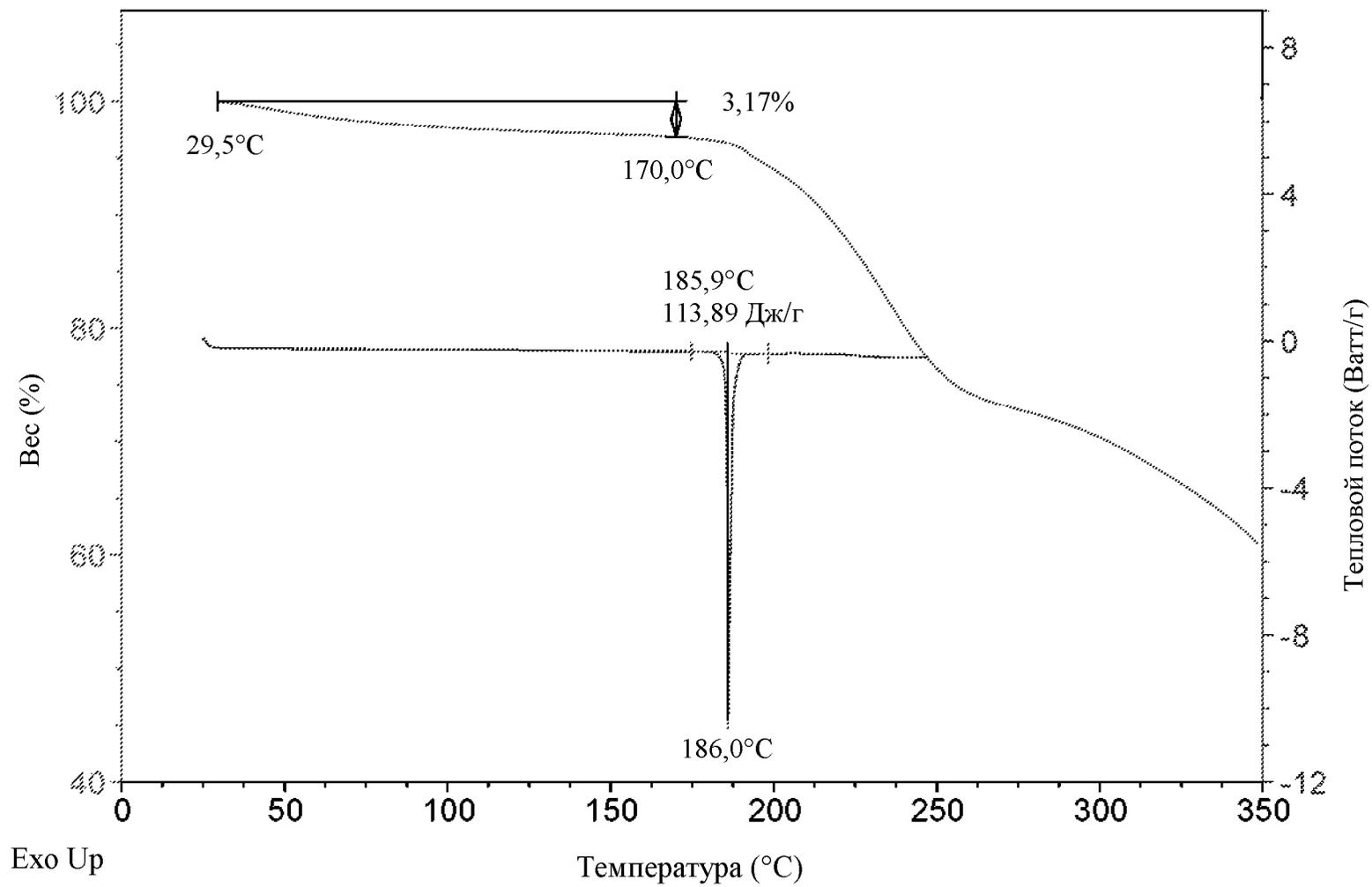
ФИГУРА 8: Термограммы ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме 1



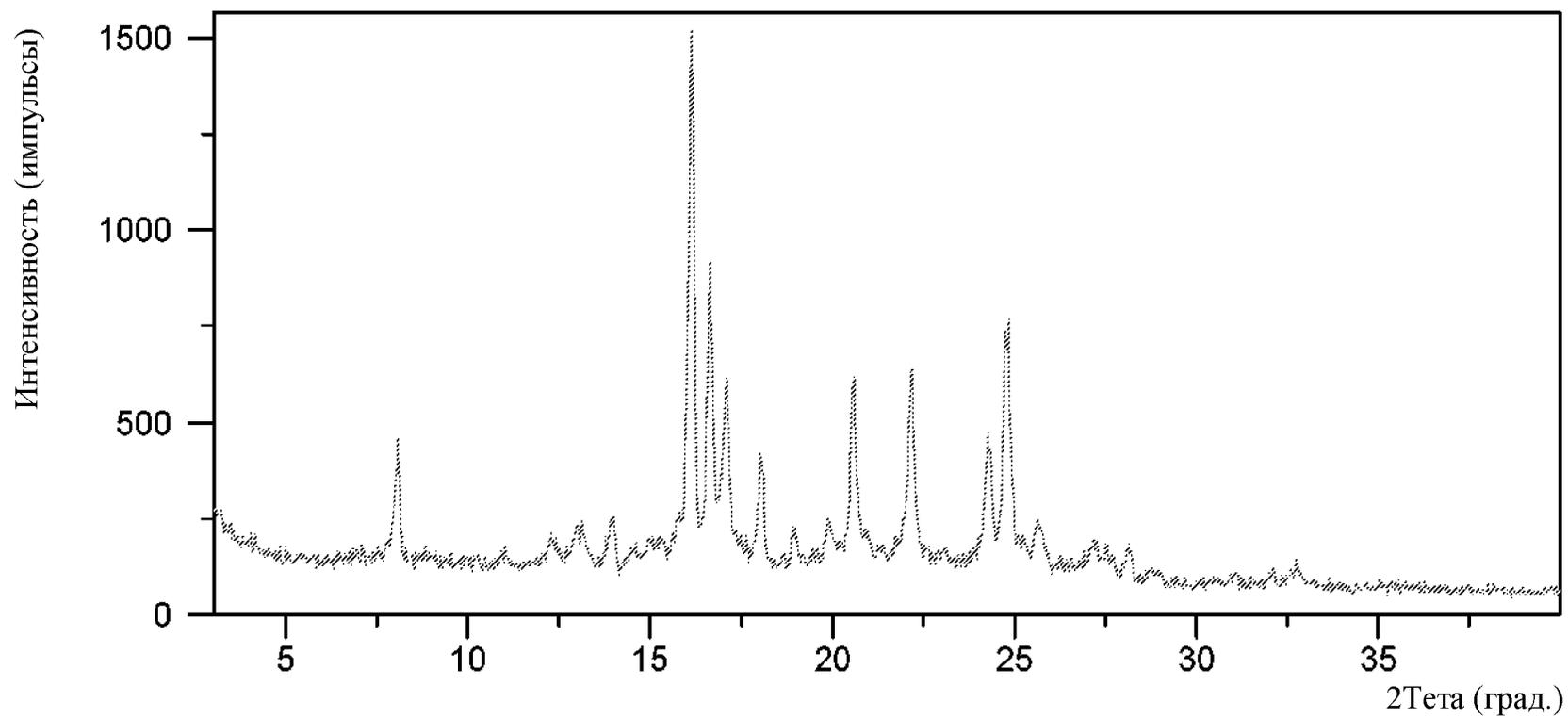
ФИГУРА 9: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 2



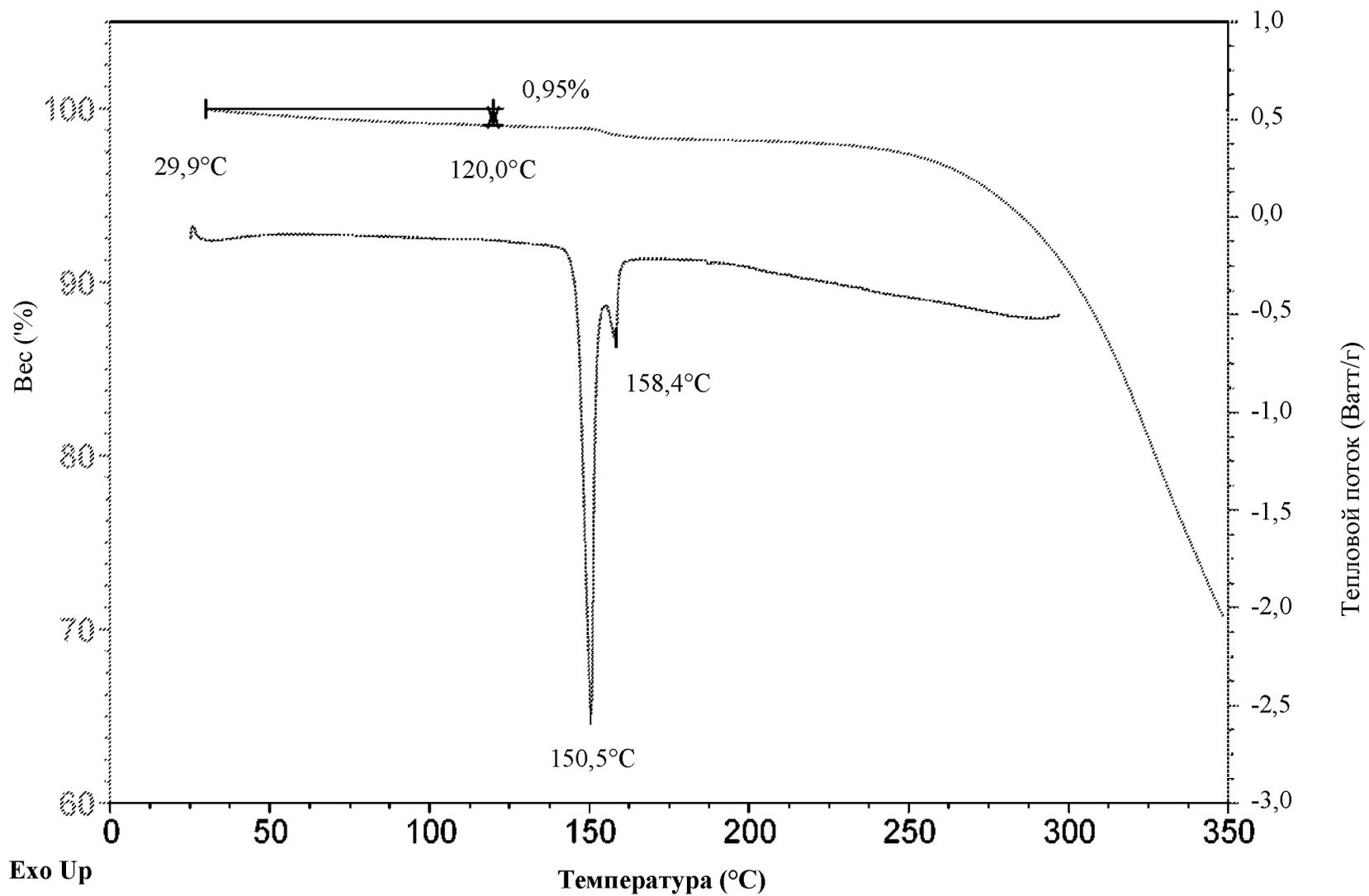
ФИГУРА 10: Термограммы ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме 2



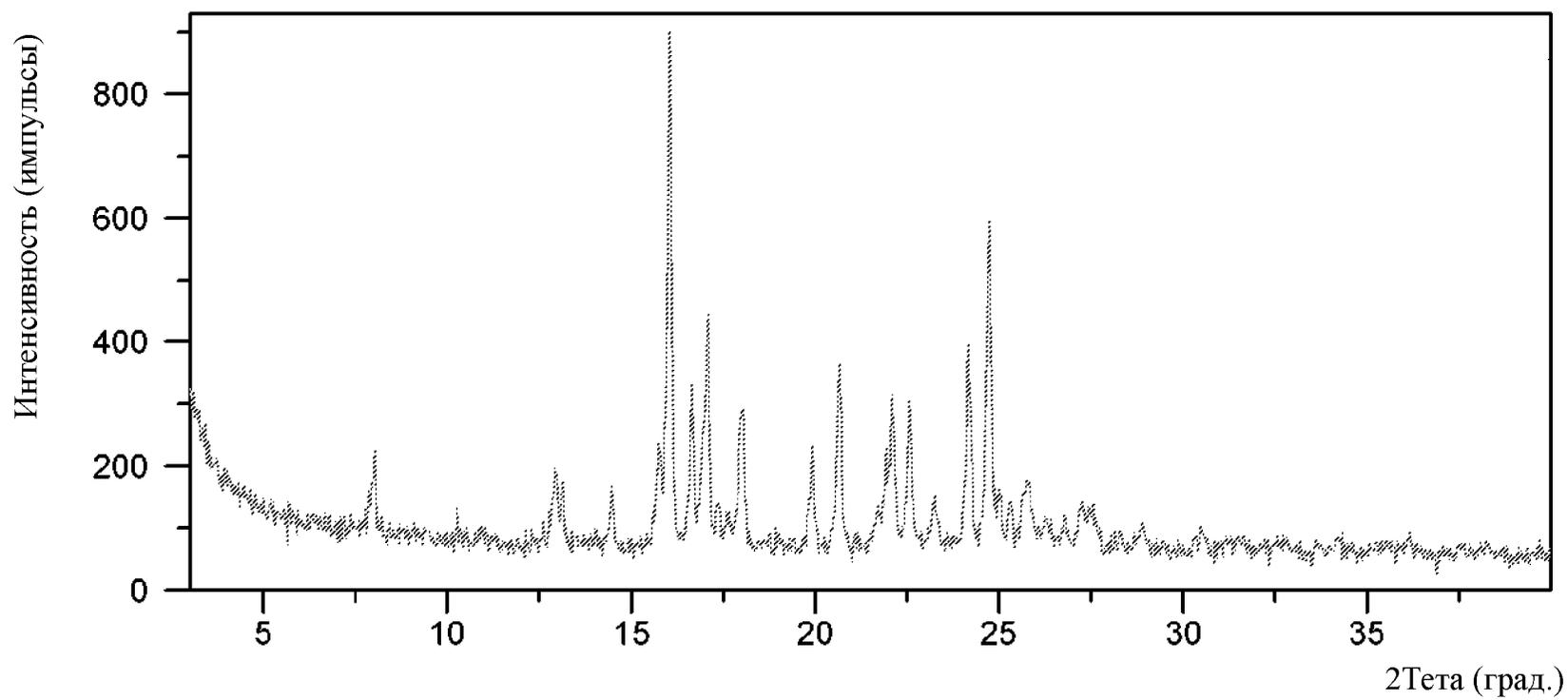
ФИГУРА 11: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме AI



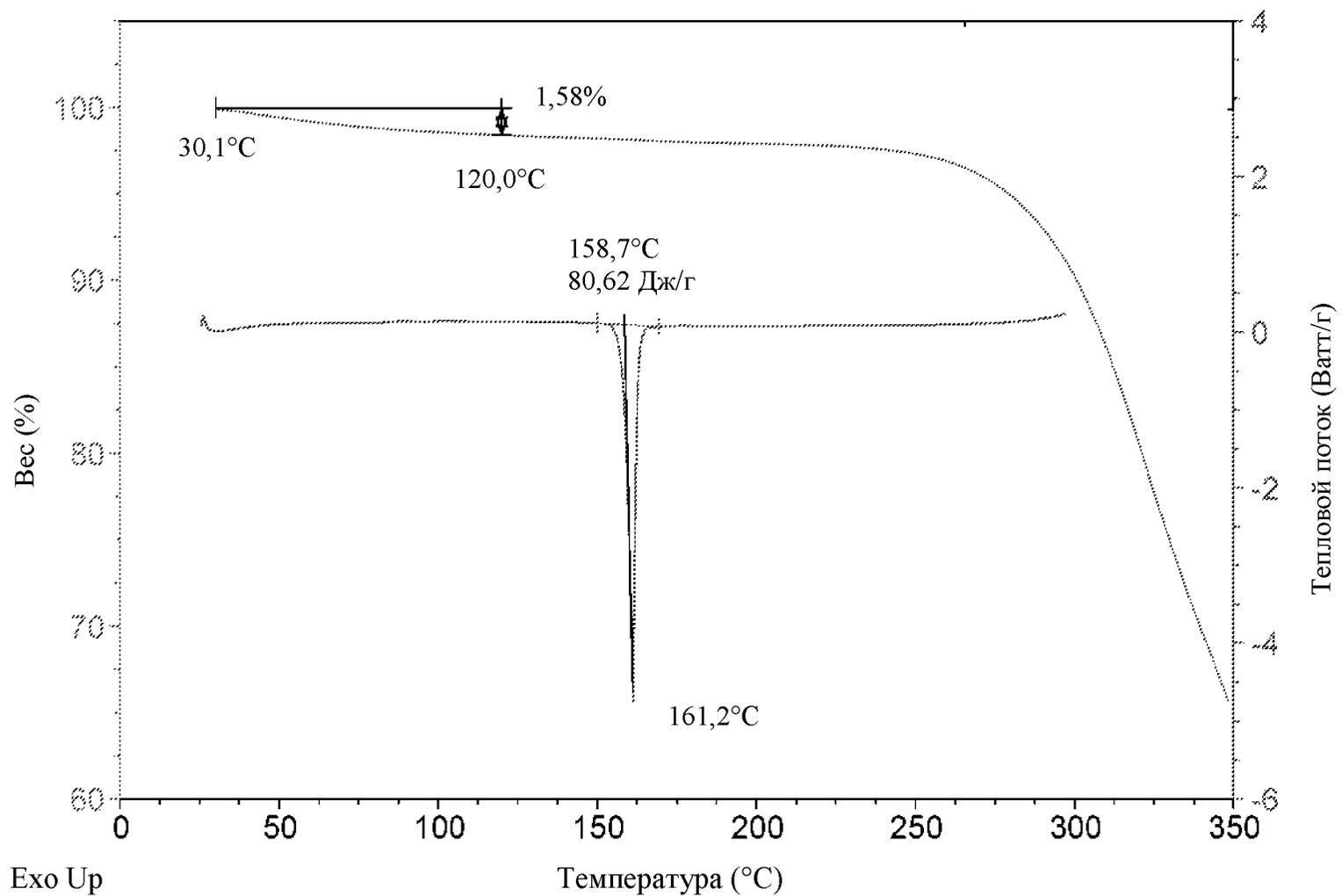
ФИГУРА 12: Термограммы ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме AI



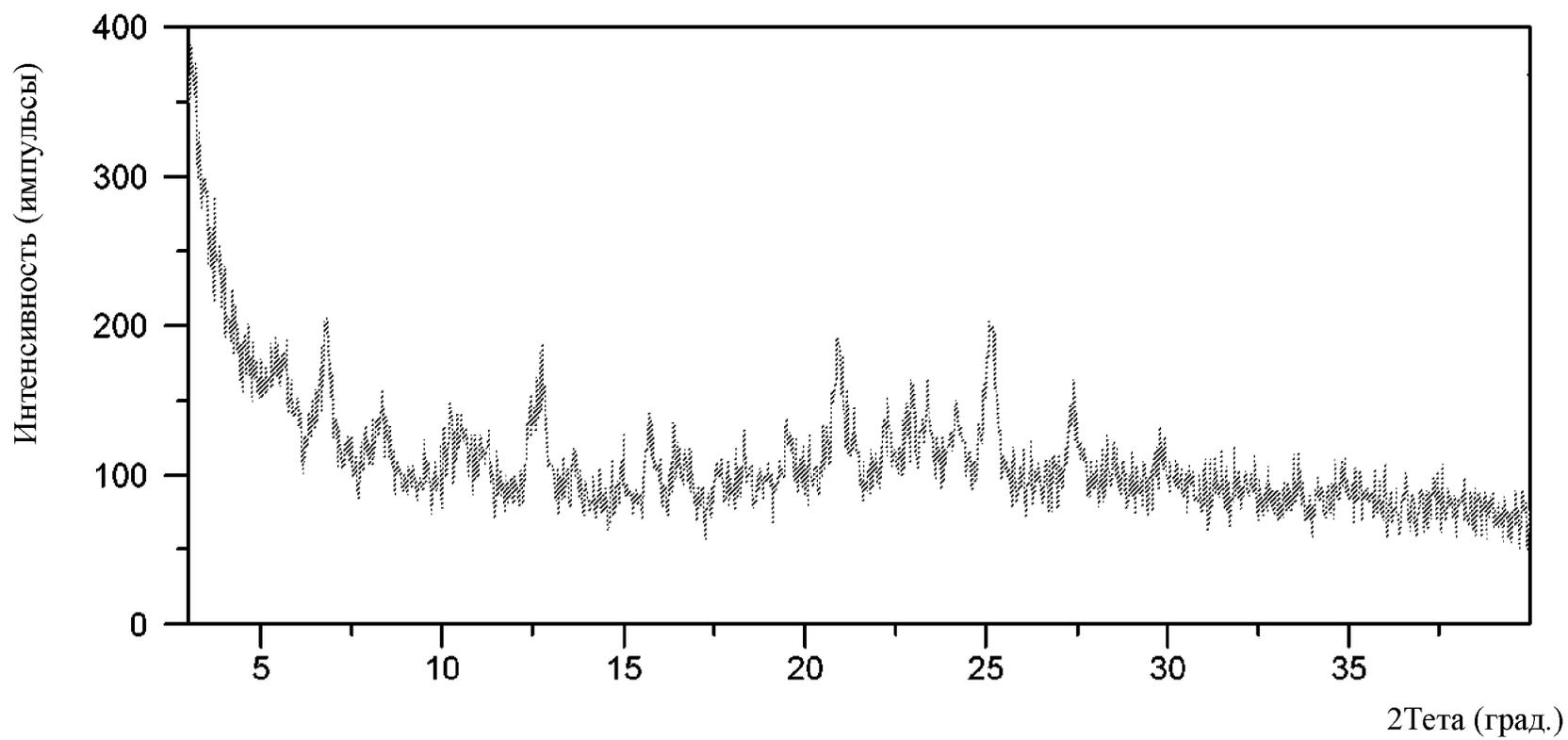
ФИГУРА 13: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме В1



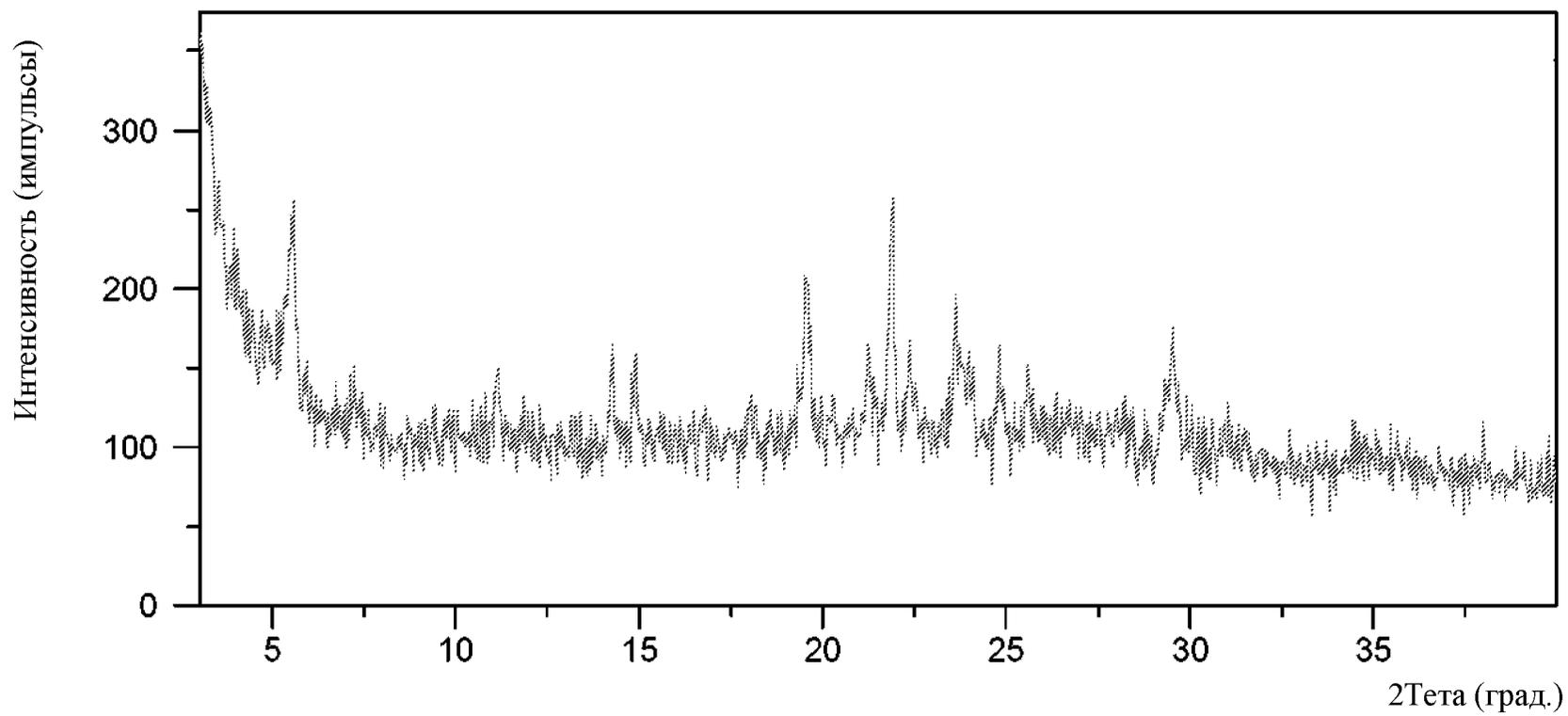
ФИГУРА 14: Термограммы ДСК и ТГА, соответствующие кристаллической форме В1



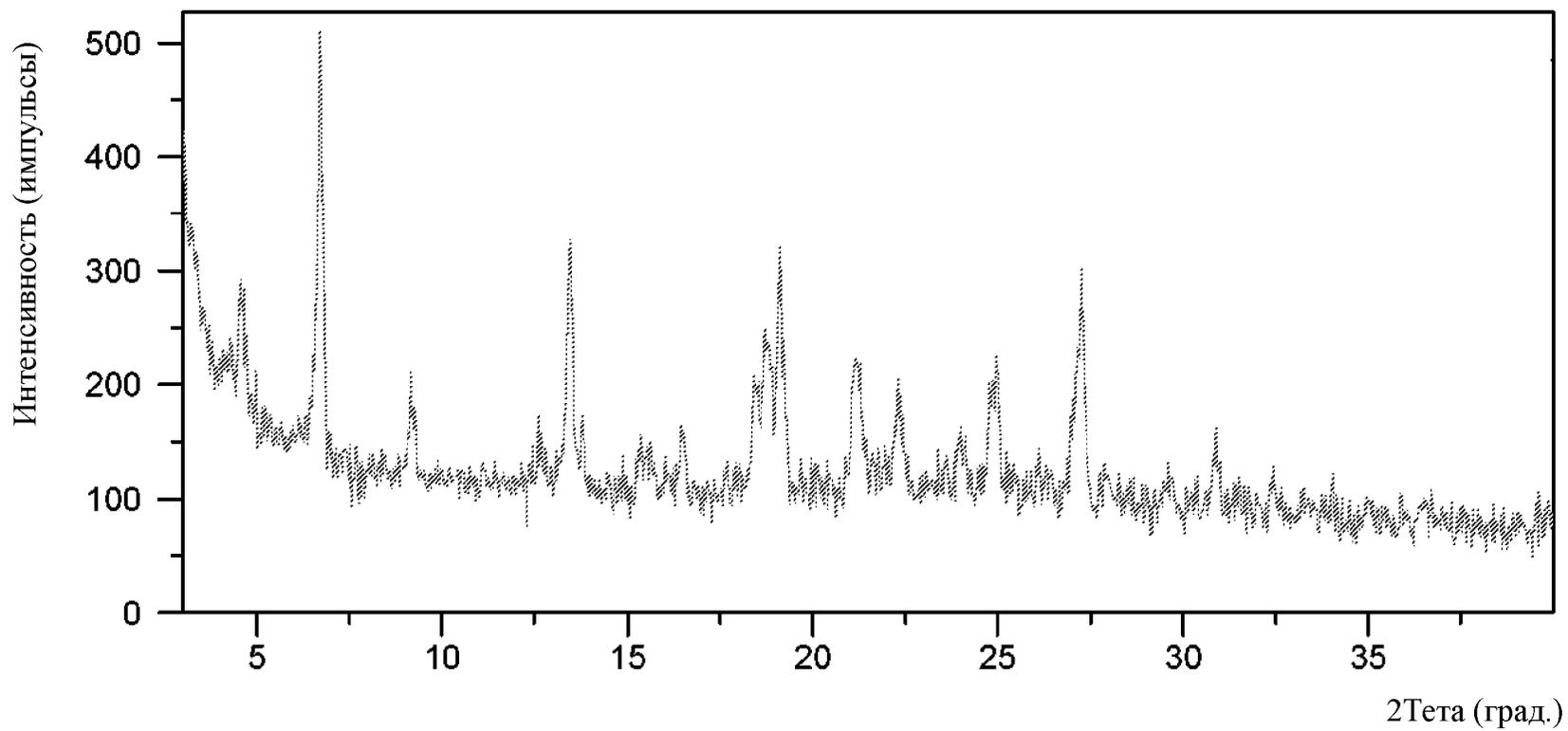
ФИГУРА 15: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 3



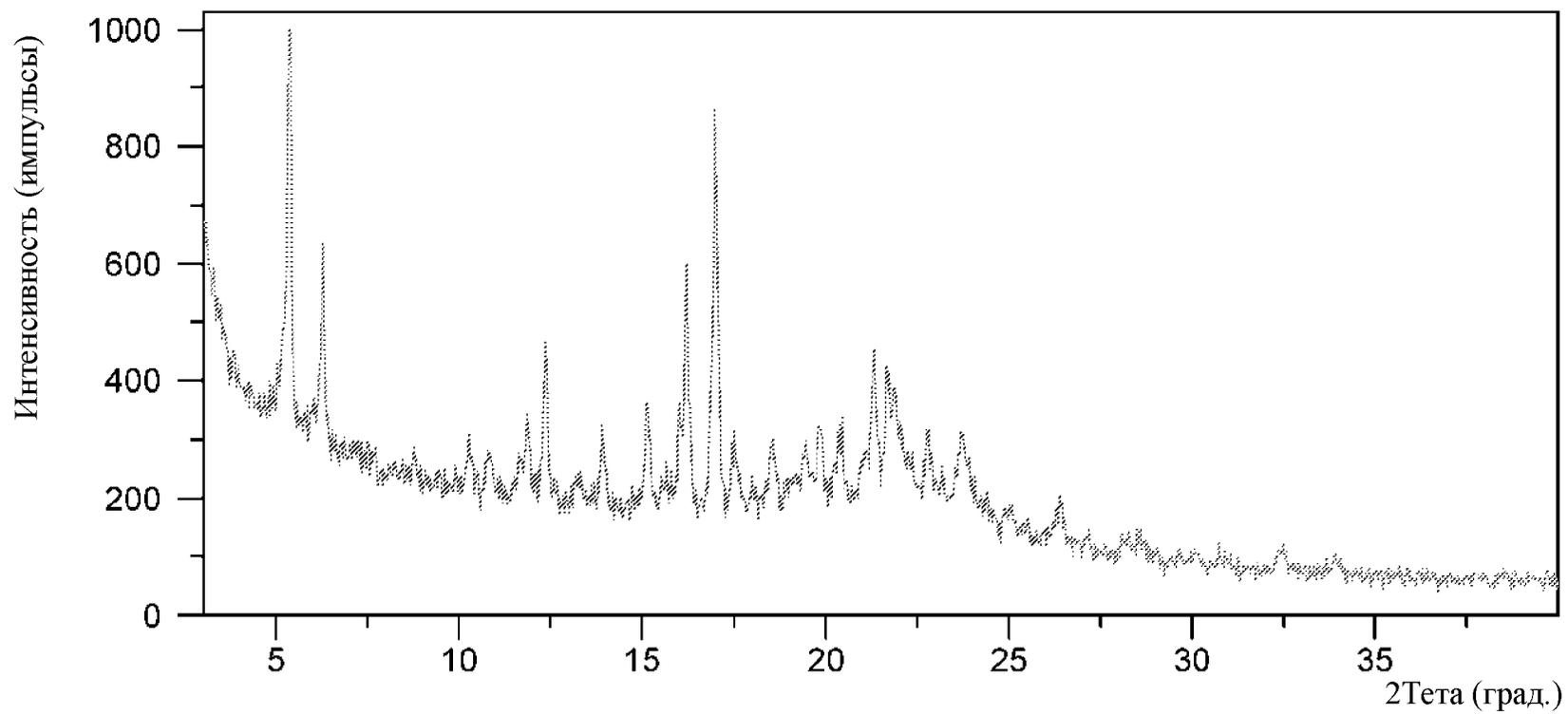
ФИГУРА 16: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 4



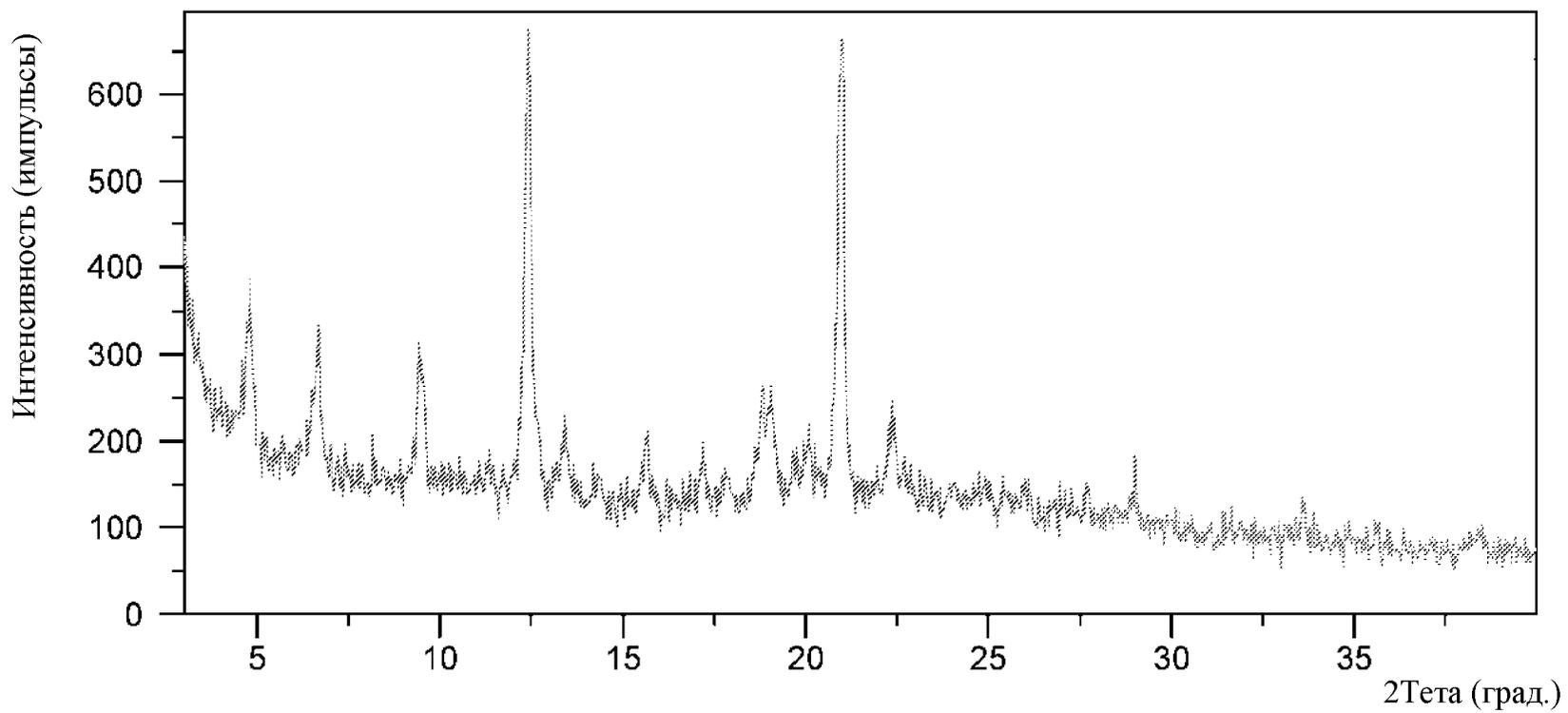
ФИГУРА 17: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 5



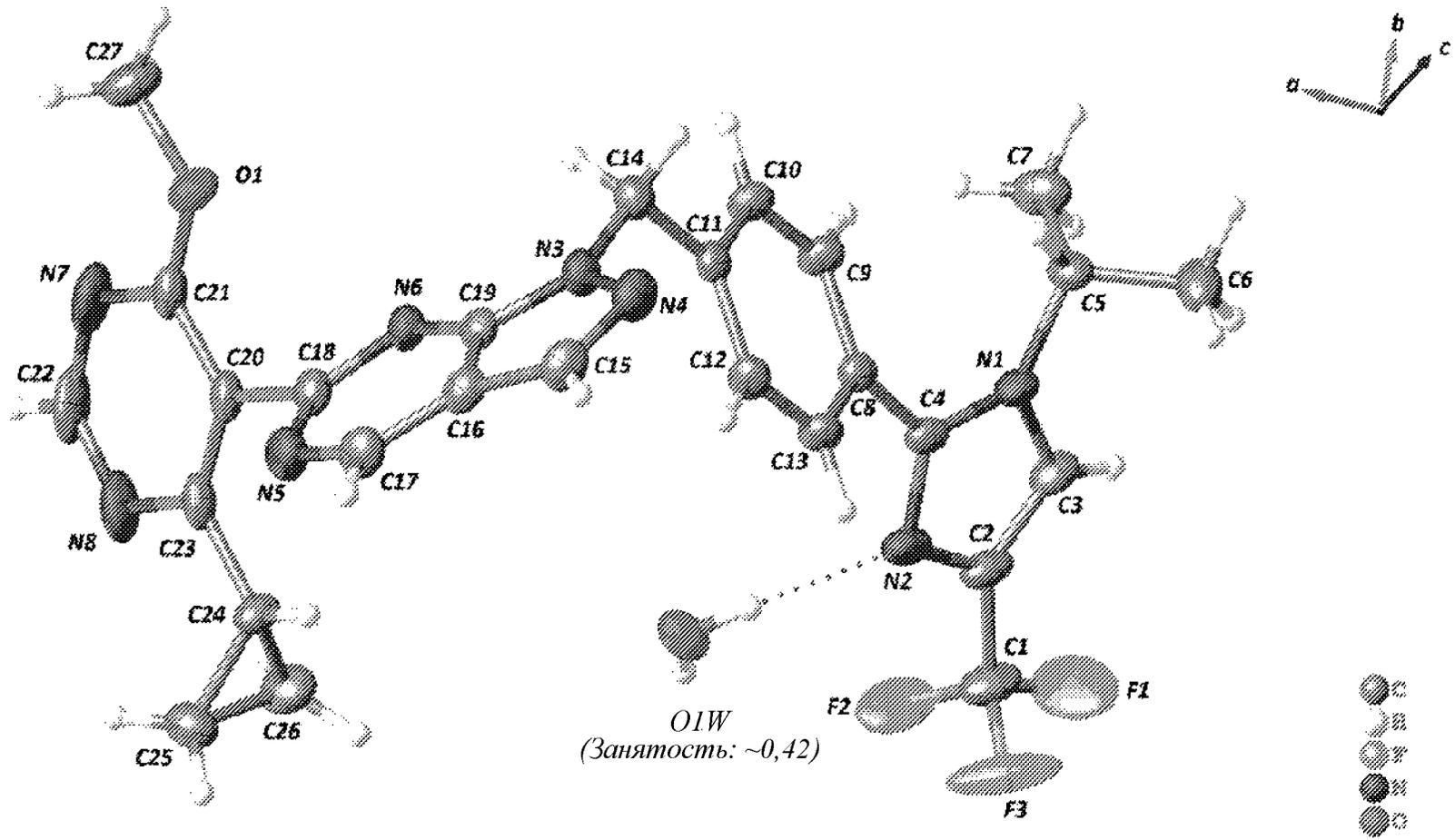
ФИГУРА 18: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 6



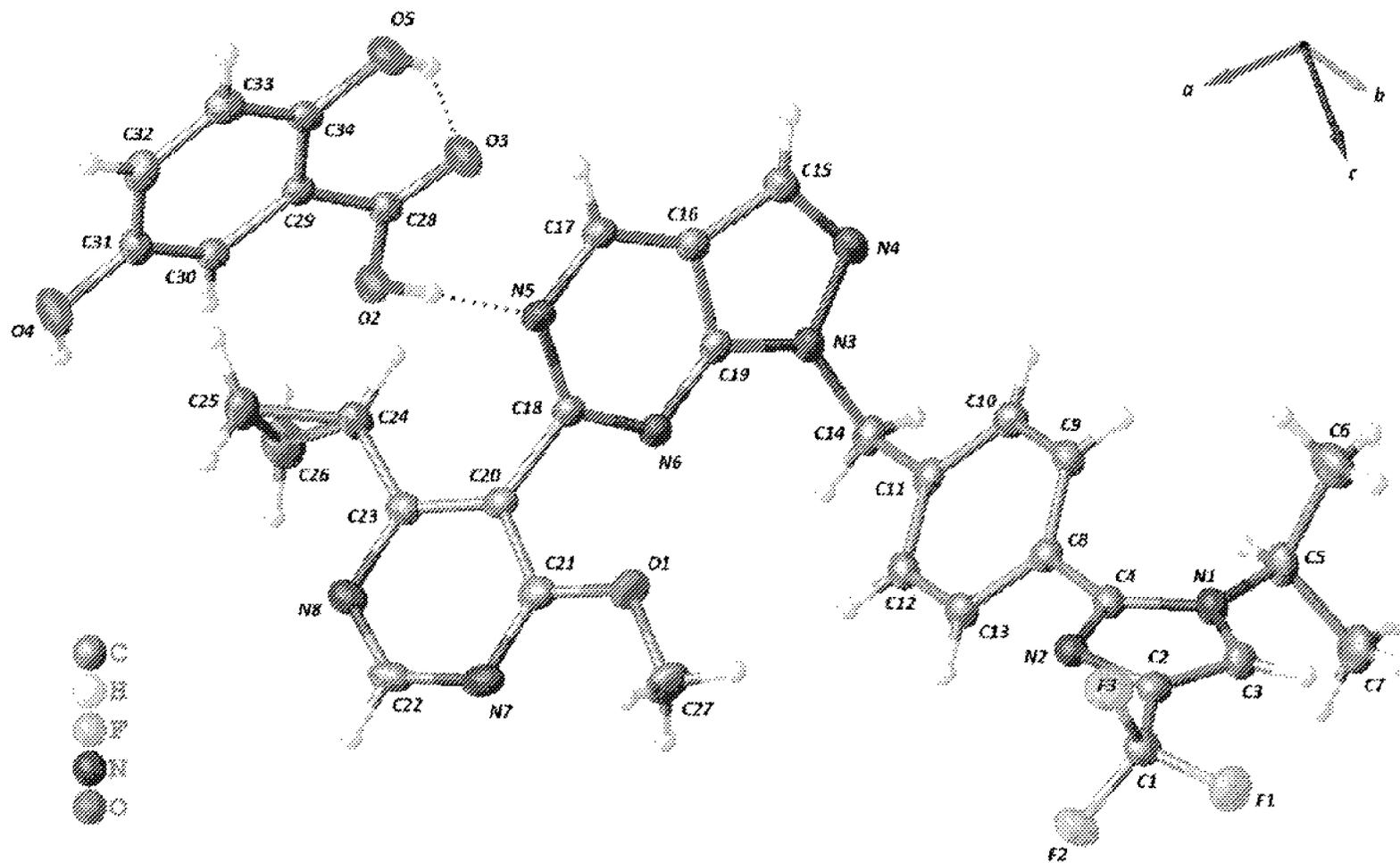
ФИГУРА 19: Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 7



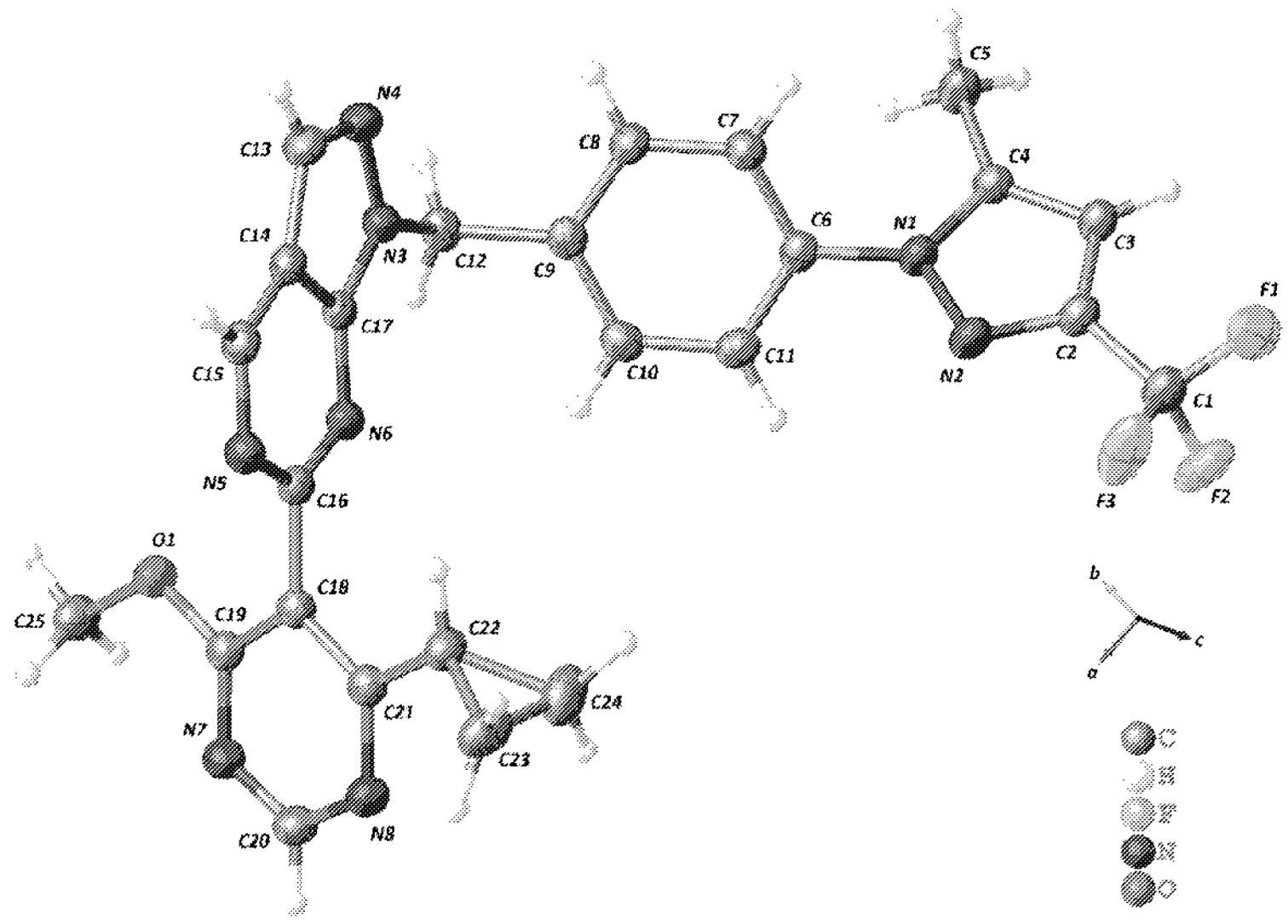
ФИГУРА 20: Асимметричная единица кристаллической формы А из монокристаллической структуры



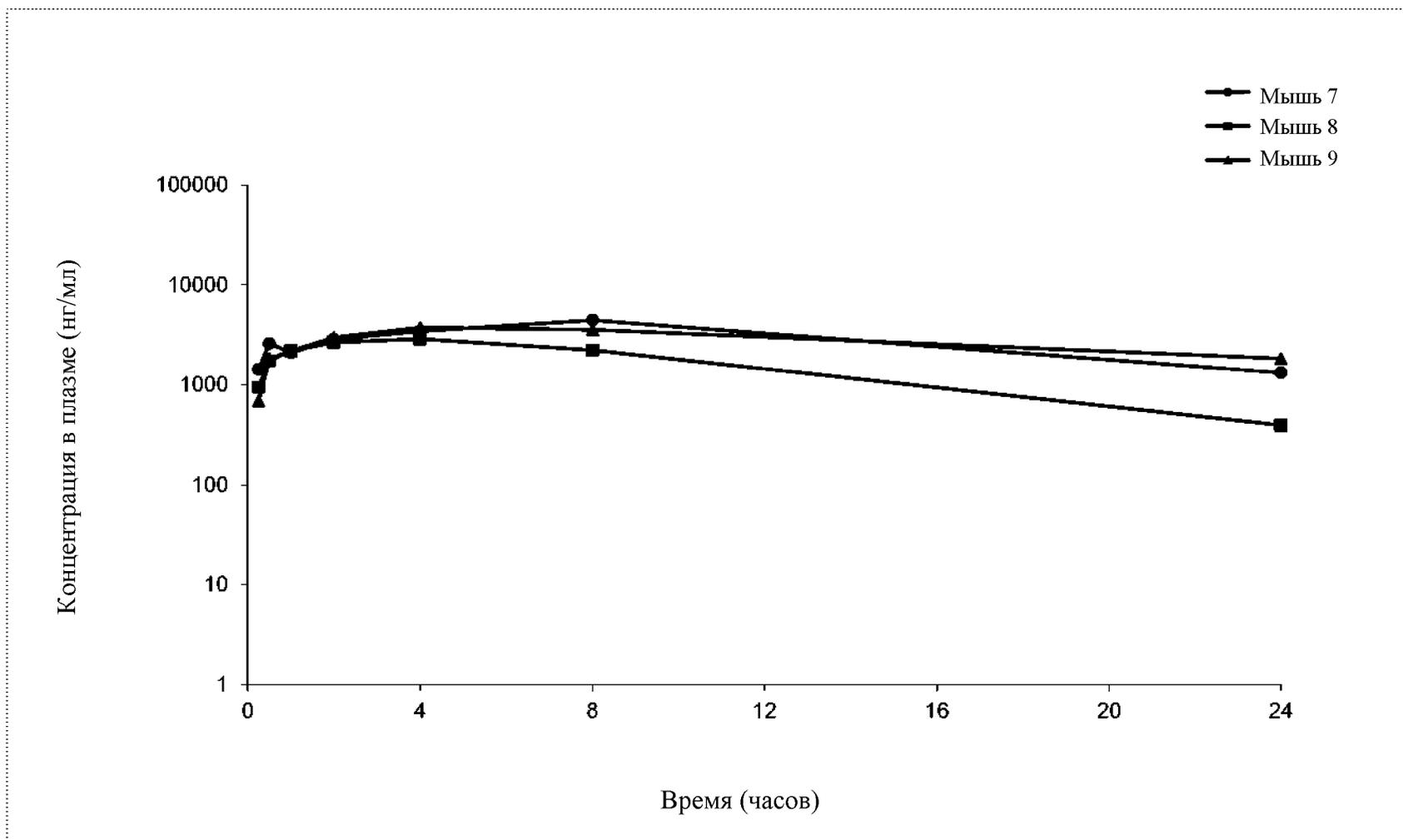
ФИГУРА 21: Асимметричная единица кристаллической формы 2 из монокристаллической структуры



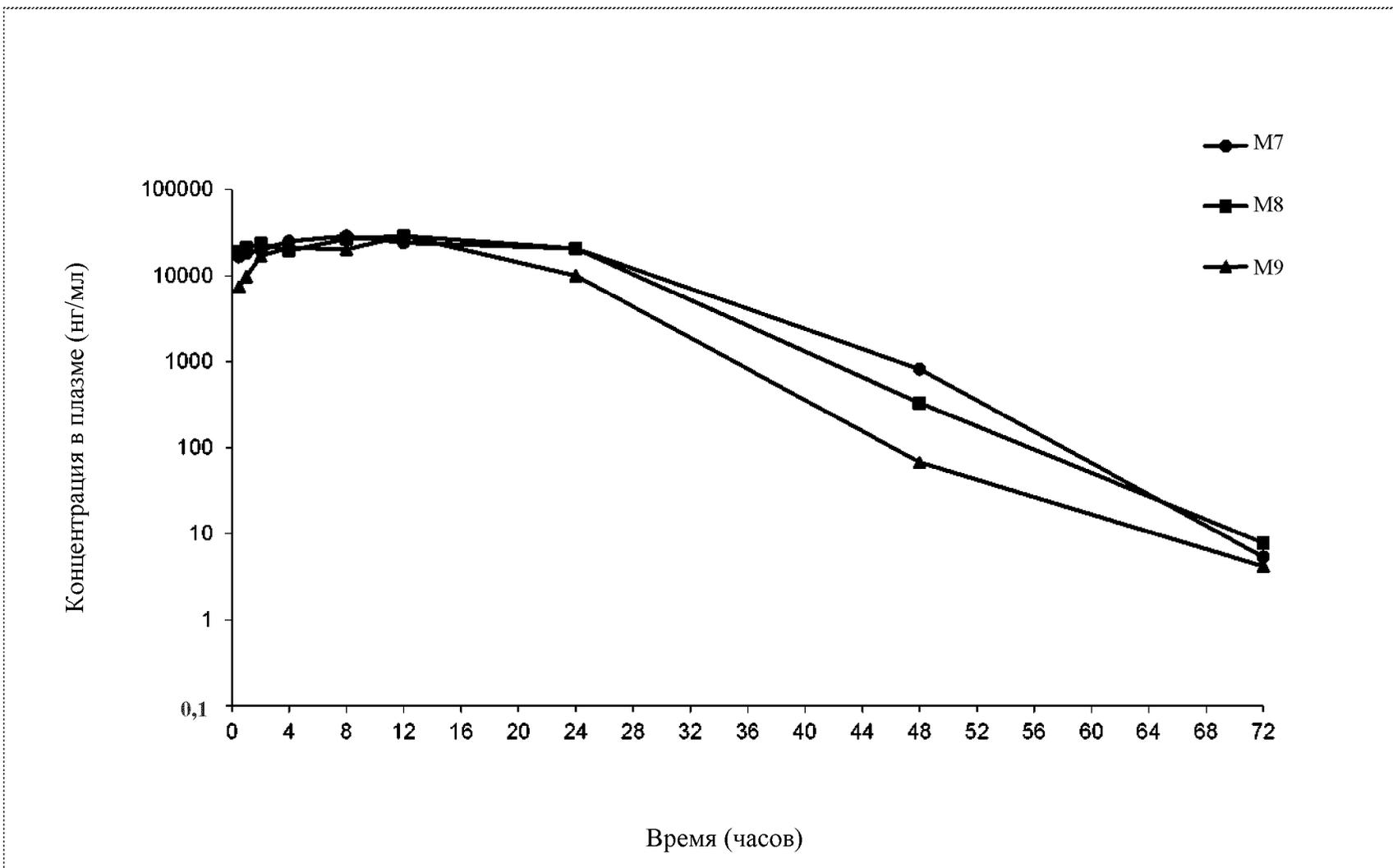
ФИГУРА 22: Асимметричная единица кристаллической формы AI из монокристаллической структуры



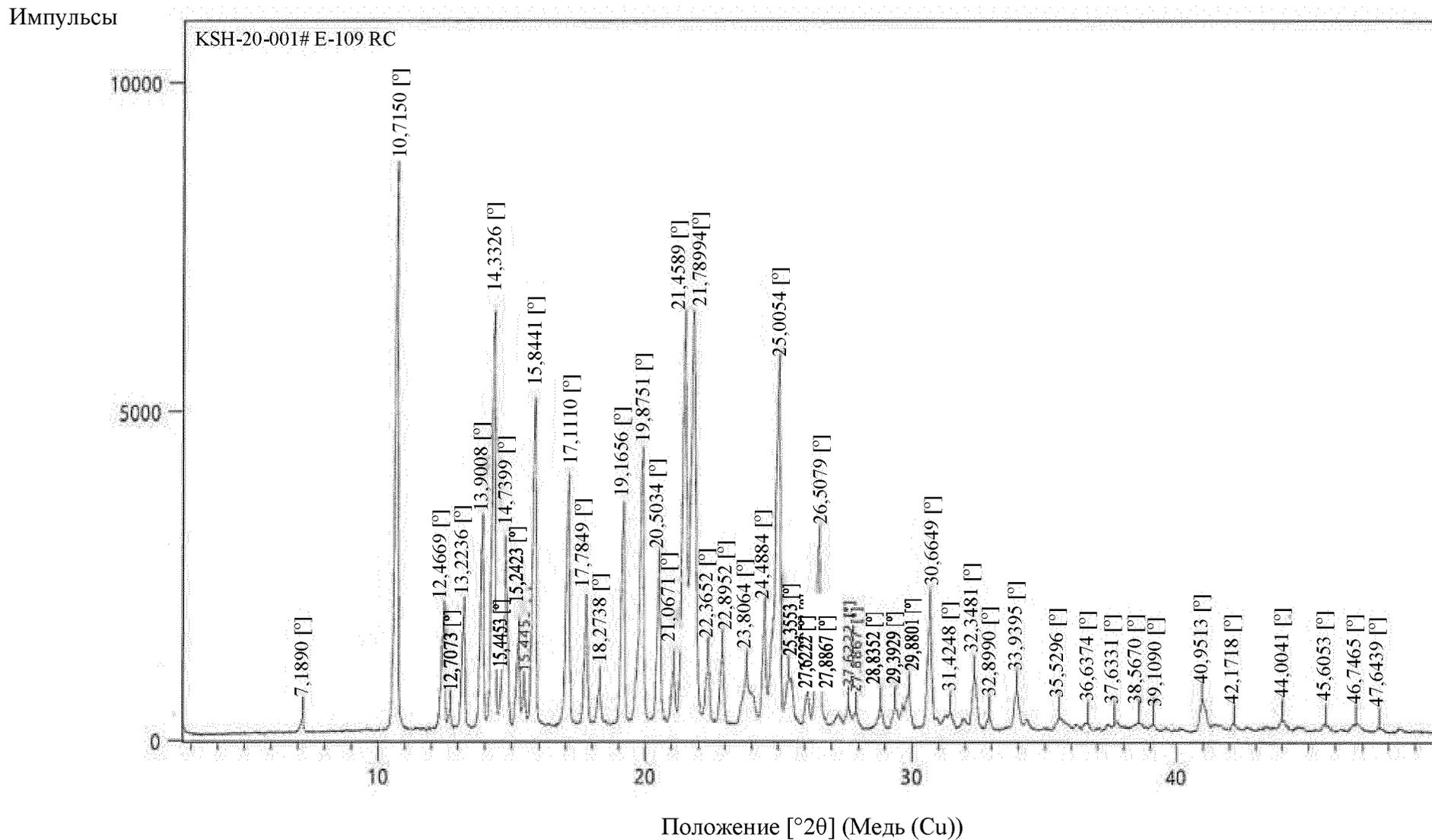
ФИГУРА 23: Профиль зависимости концентрации в плазме от времени для кристаллической формы А после дозы 300 мг/кг у мышей NOD/SCID



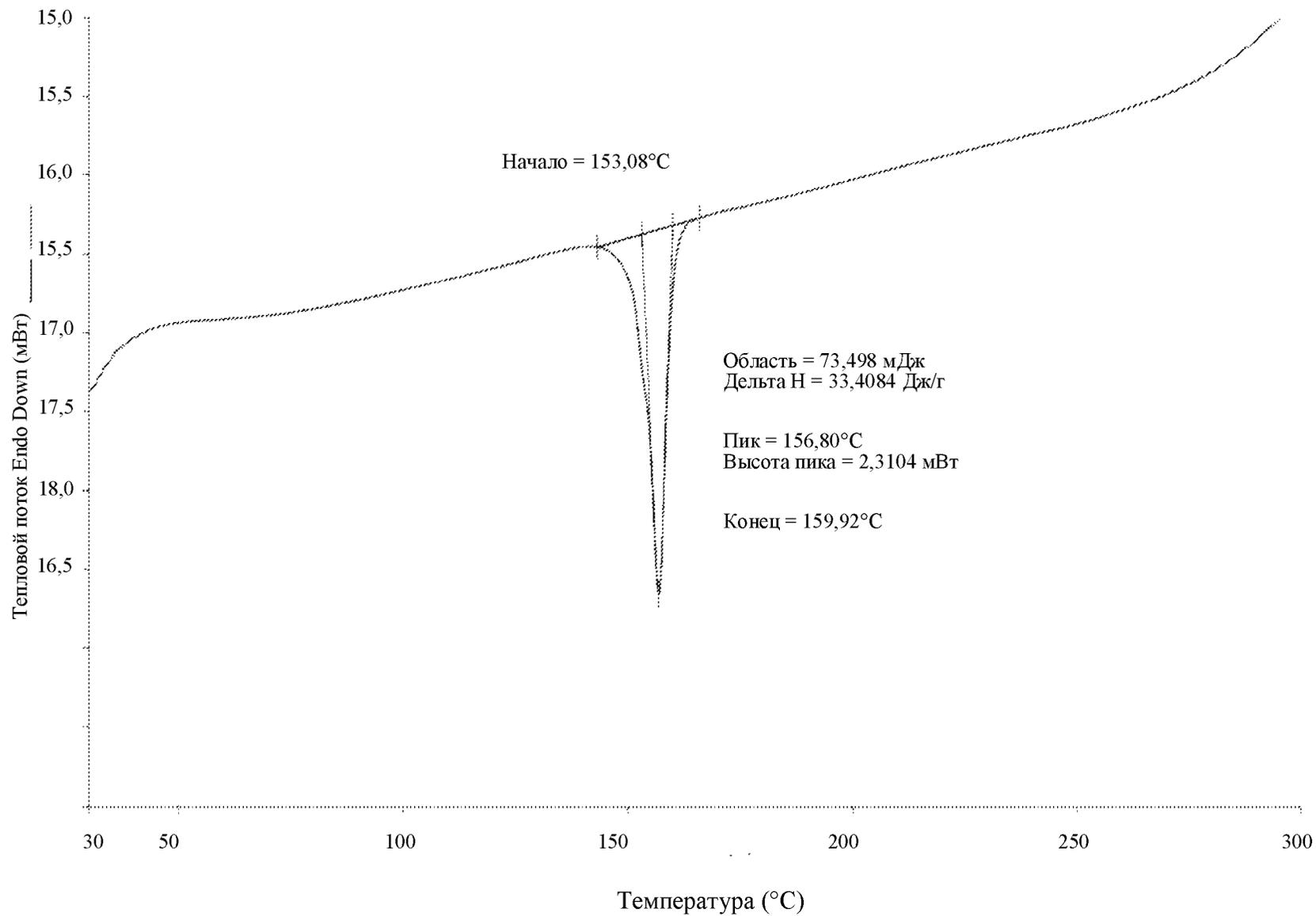
ФИГУРА 24: Профиль зависимости концентрации в плазме от времени для кристаллической формы 2 после дозы 300 мг/кг у мышей NOD/SCID



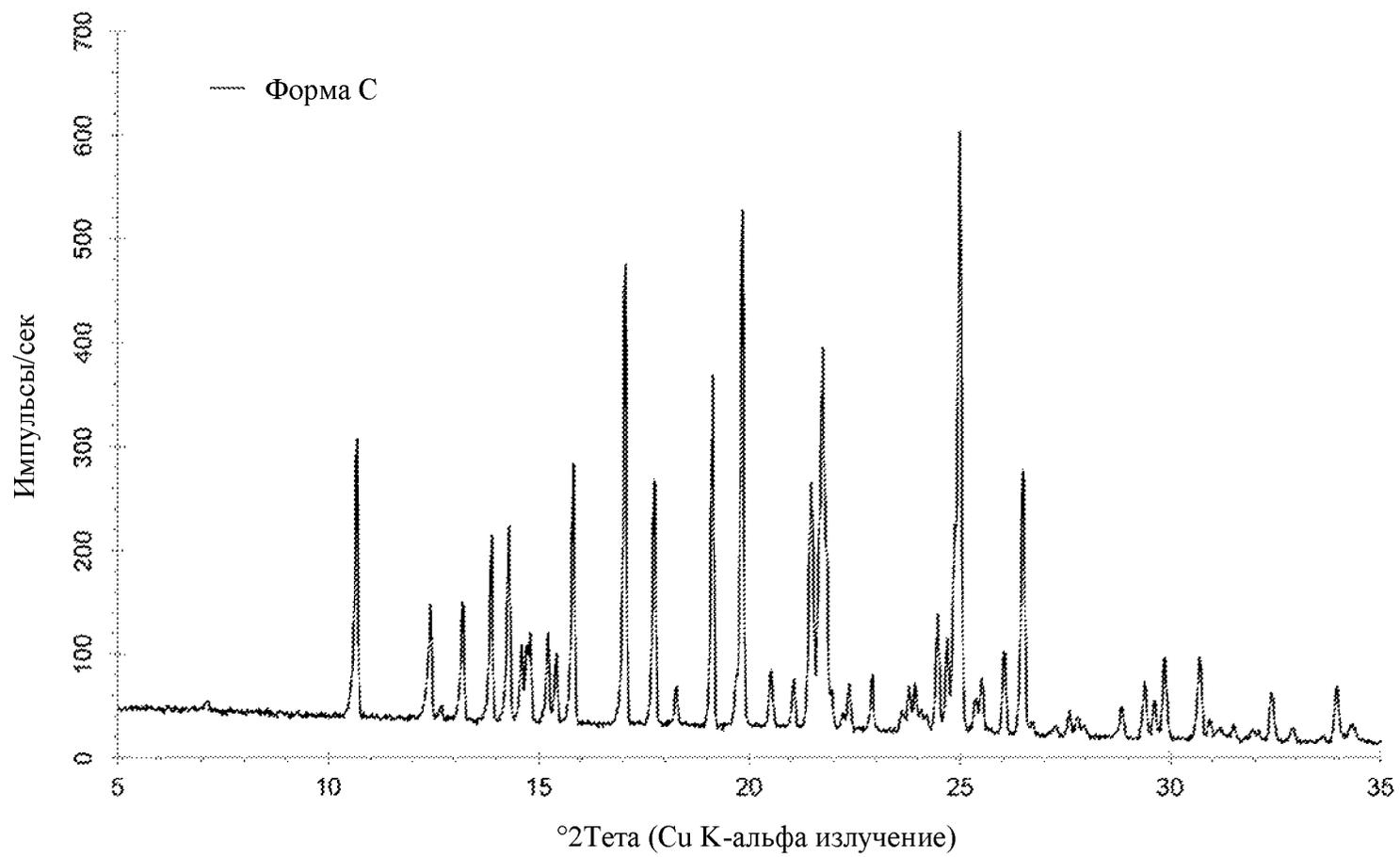
ФИГУРА 25, Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме F



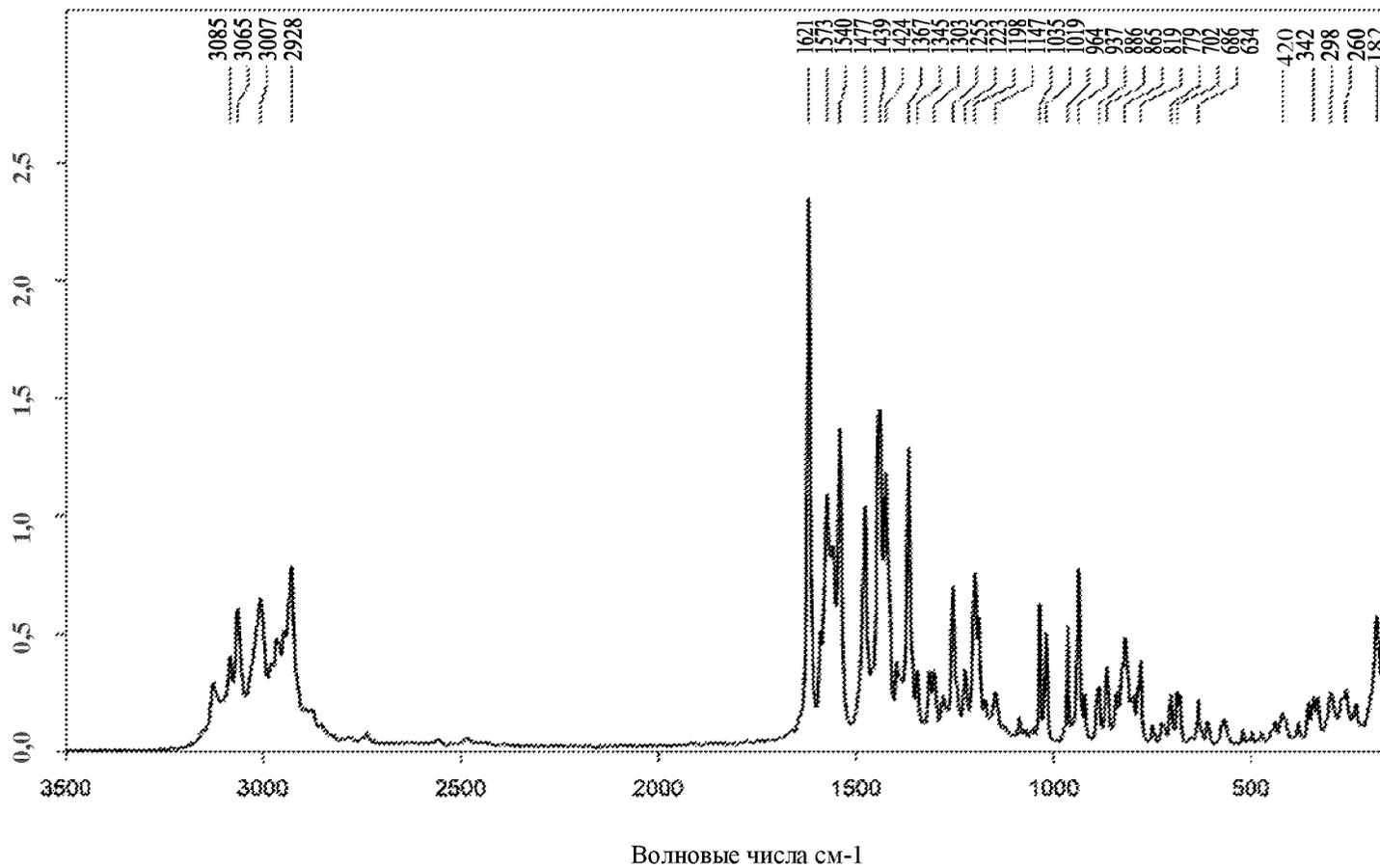
ФИГУРА 26. Дифрактограмма DSC, соответствующая кристаллической форме F



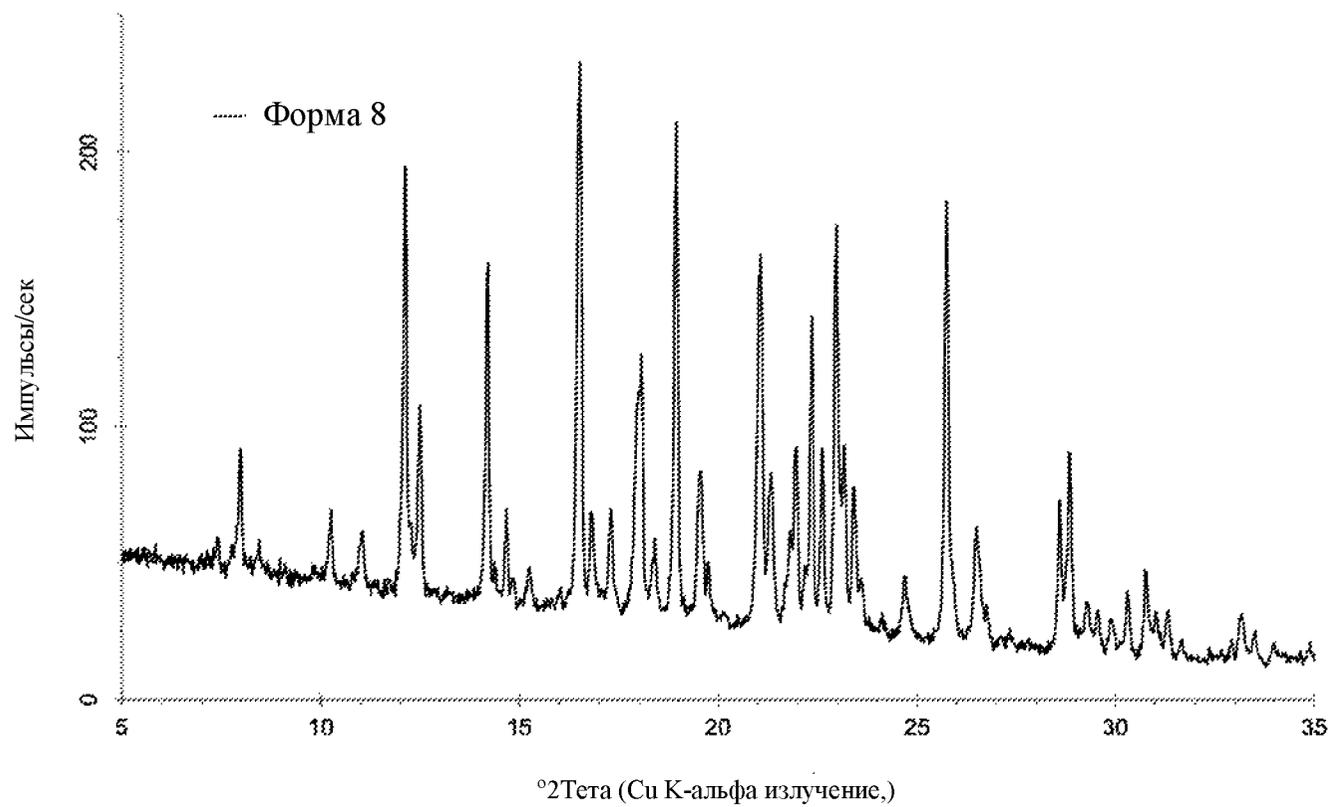
ФИГУРА 27. Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме С



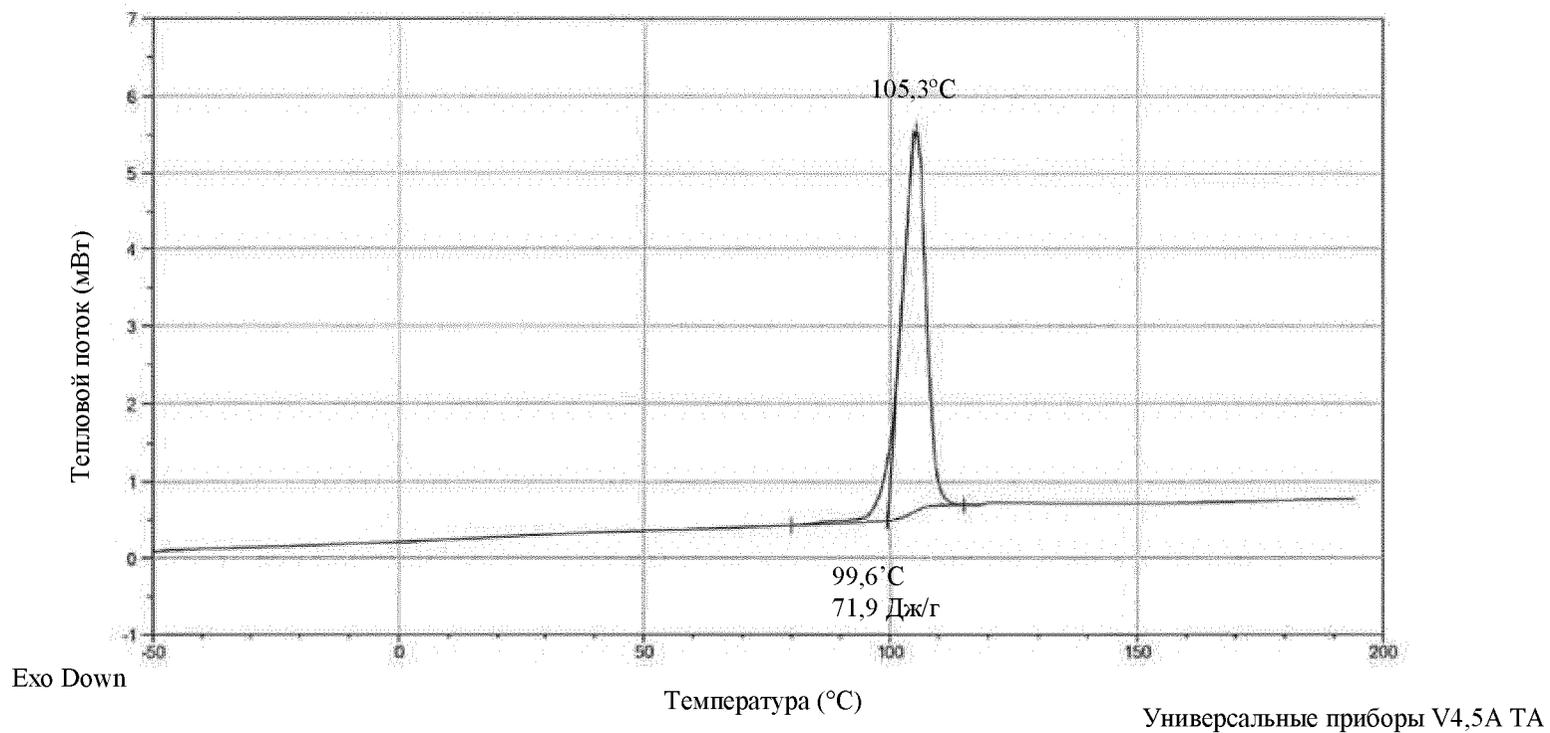
ФИГУРА 28, Рамановский спектр, соответствующий кристаллической форме С



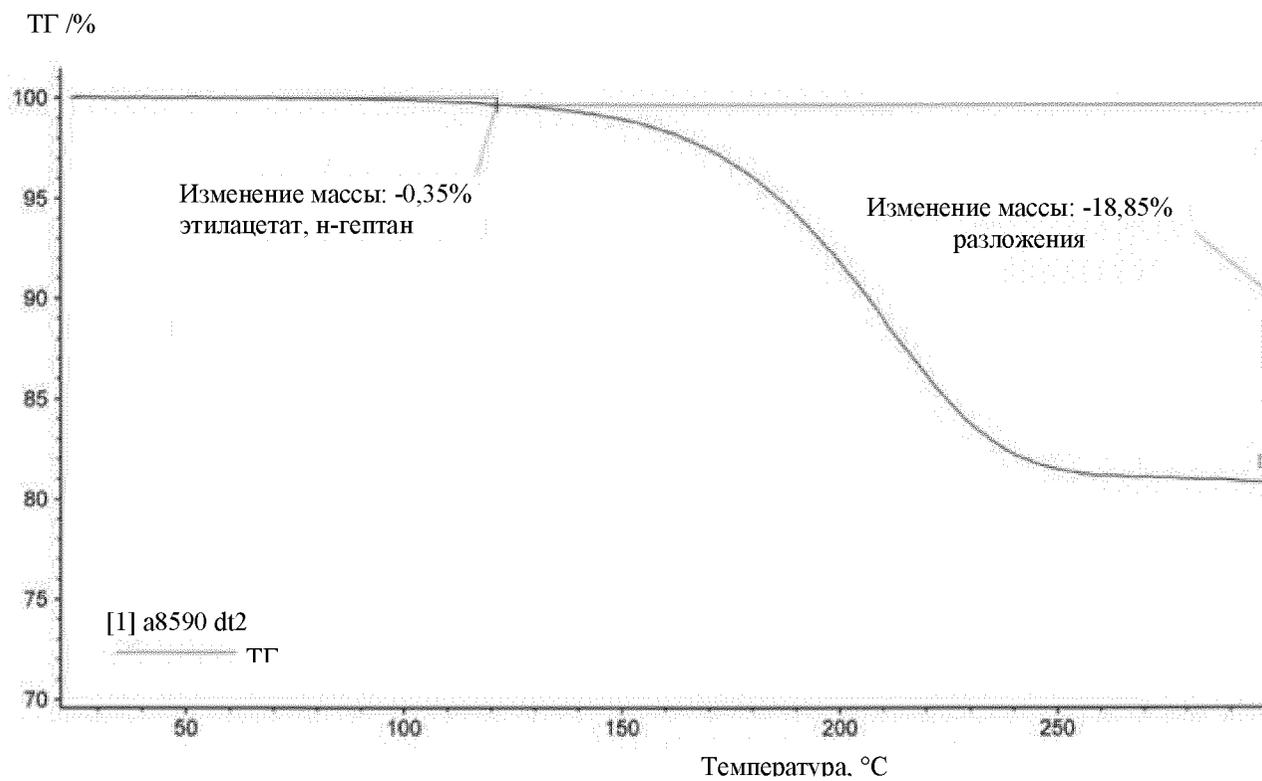
ФИГУРА 29. Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 8.



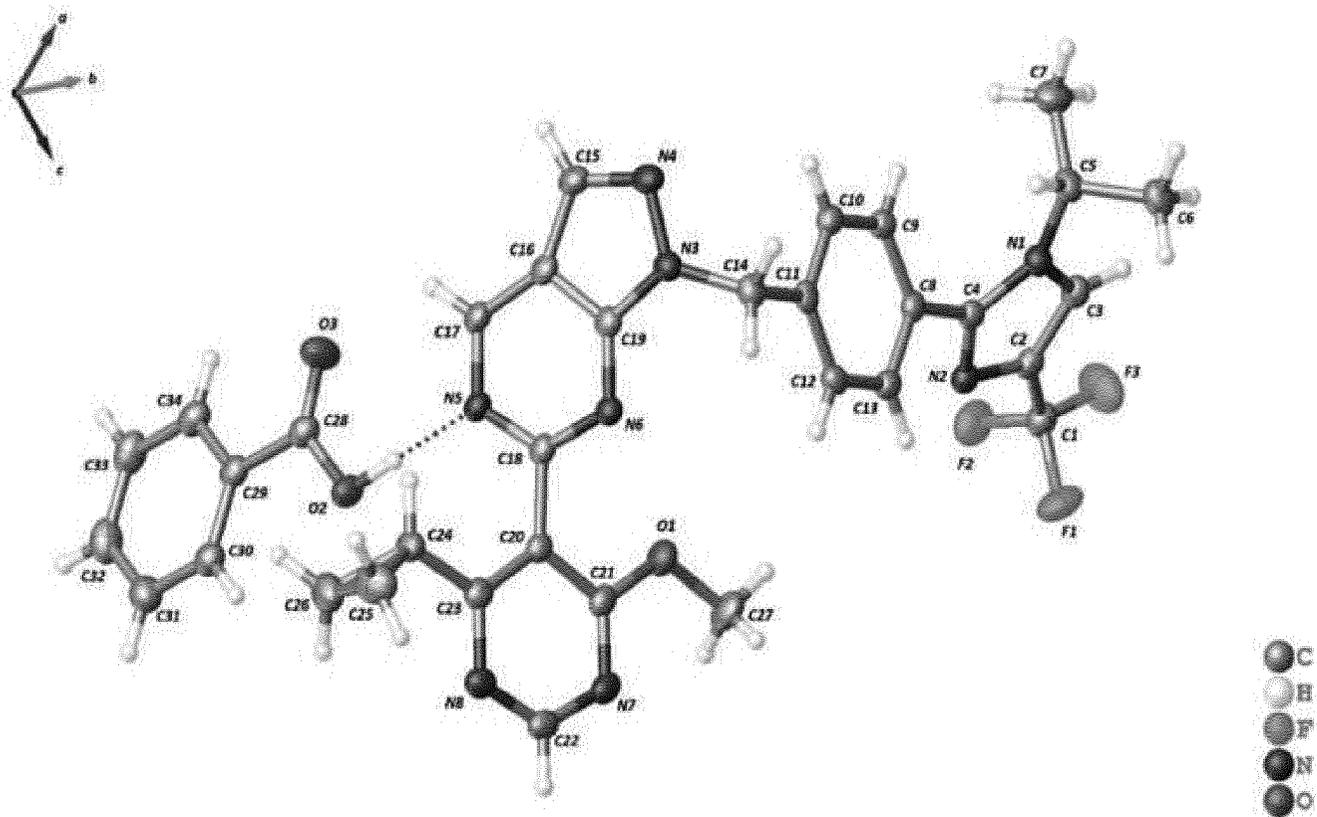
ФИГУРА 30, термограмма ДСК, соответствующая кристаллической форме 8



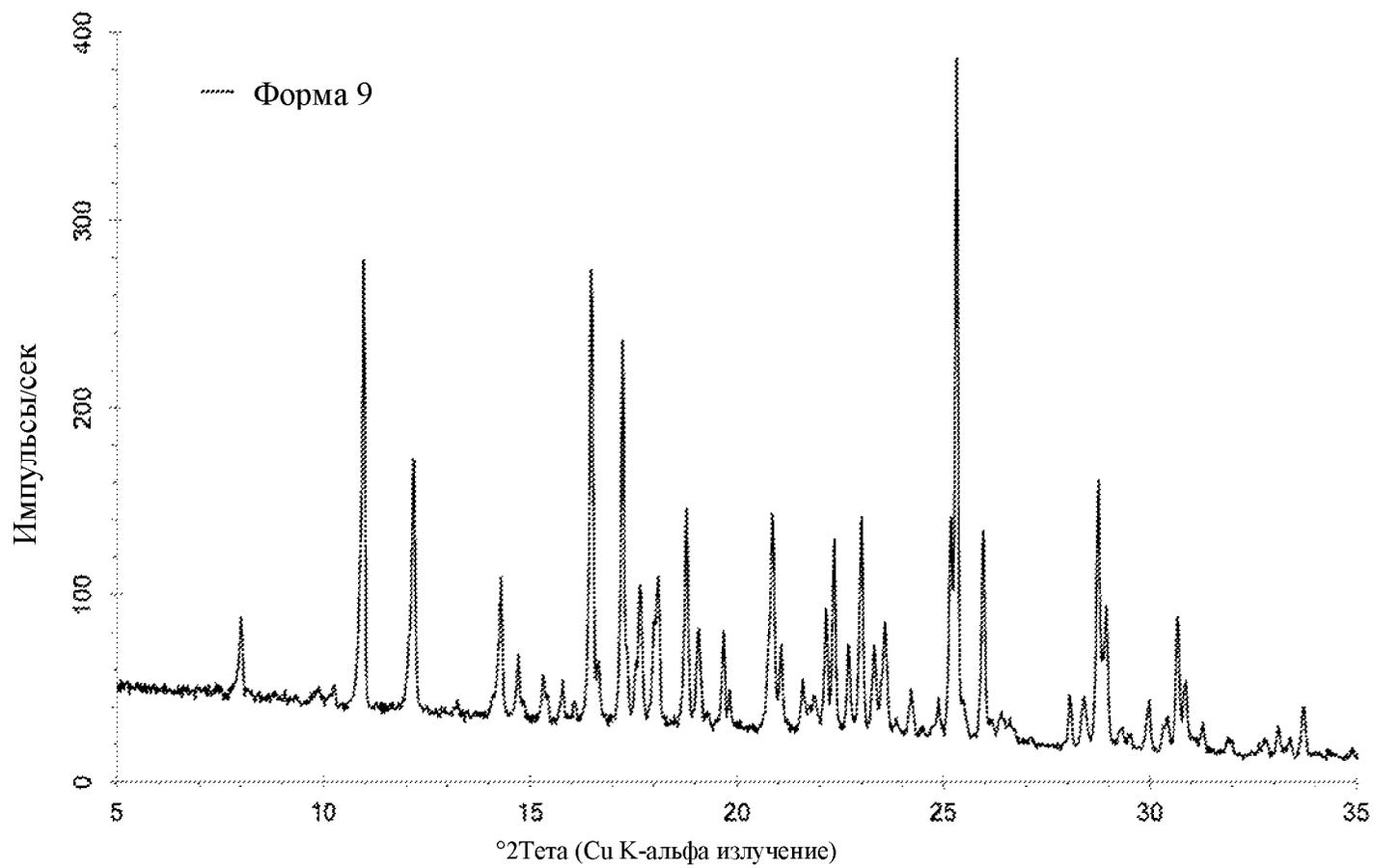
ФИГУРА 31. Дифрактограмма ТГ-ИКФС, соответствующая кристаллической форме 8



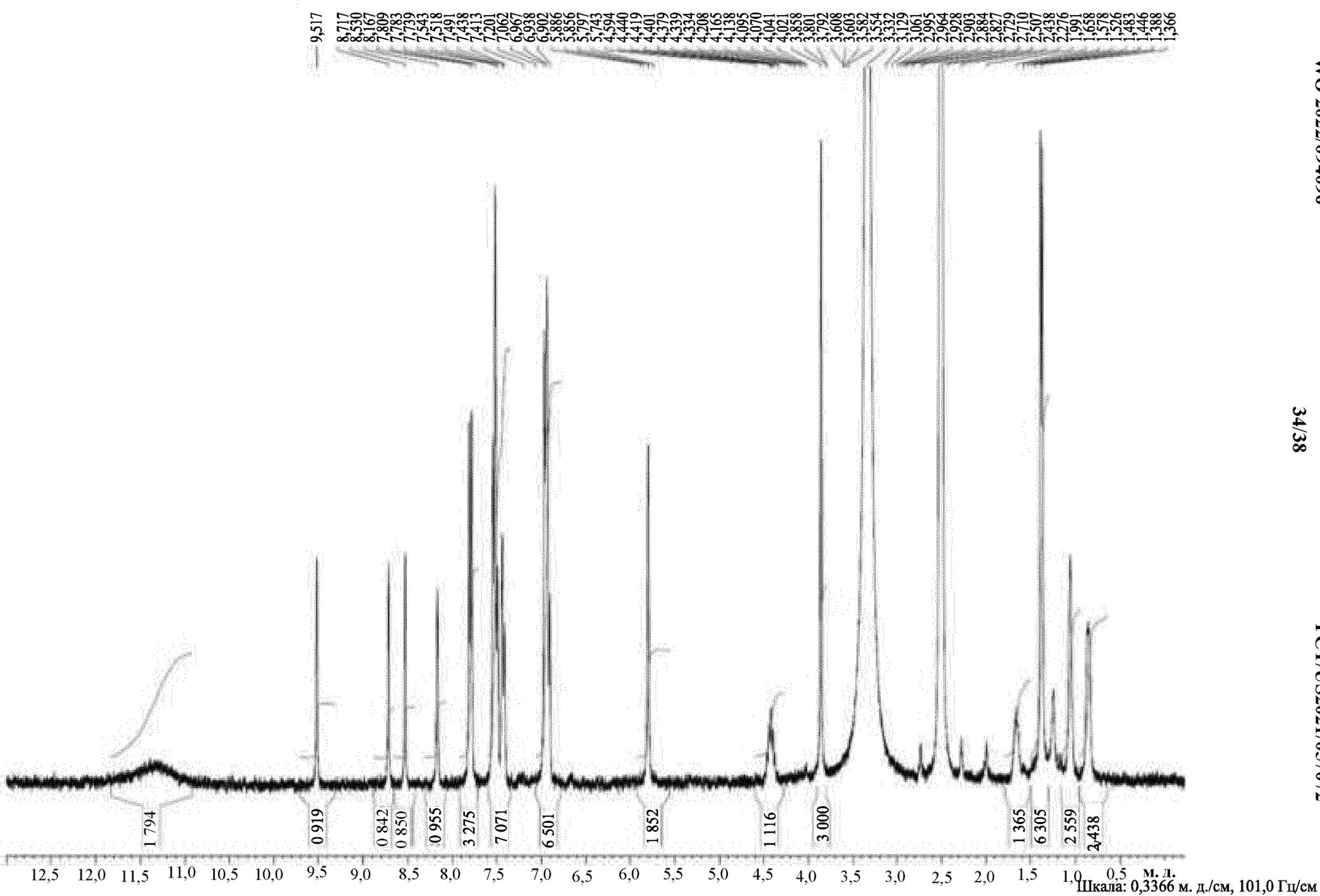
ФИГУРА 32. Асимметричная единица кристаллической формы 8 из монокристаллической структуры



ФИГУРА 33. Дифрактограмма XRPD, соответствующая кристаллической форме 9



ФИГУРА 34. Спектр ¹H ЯМР, соответствующий кристаллической форме 9



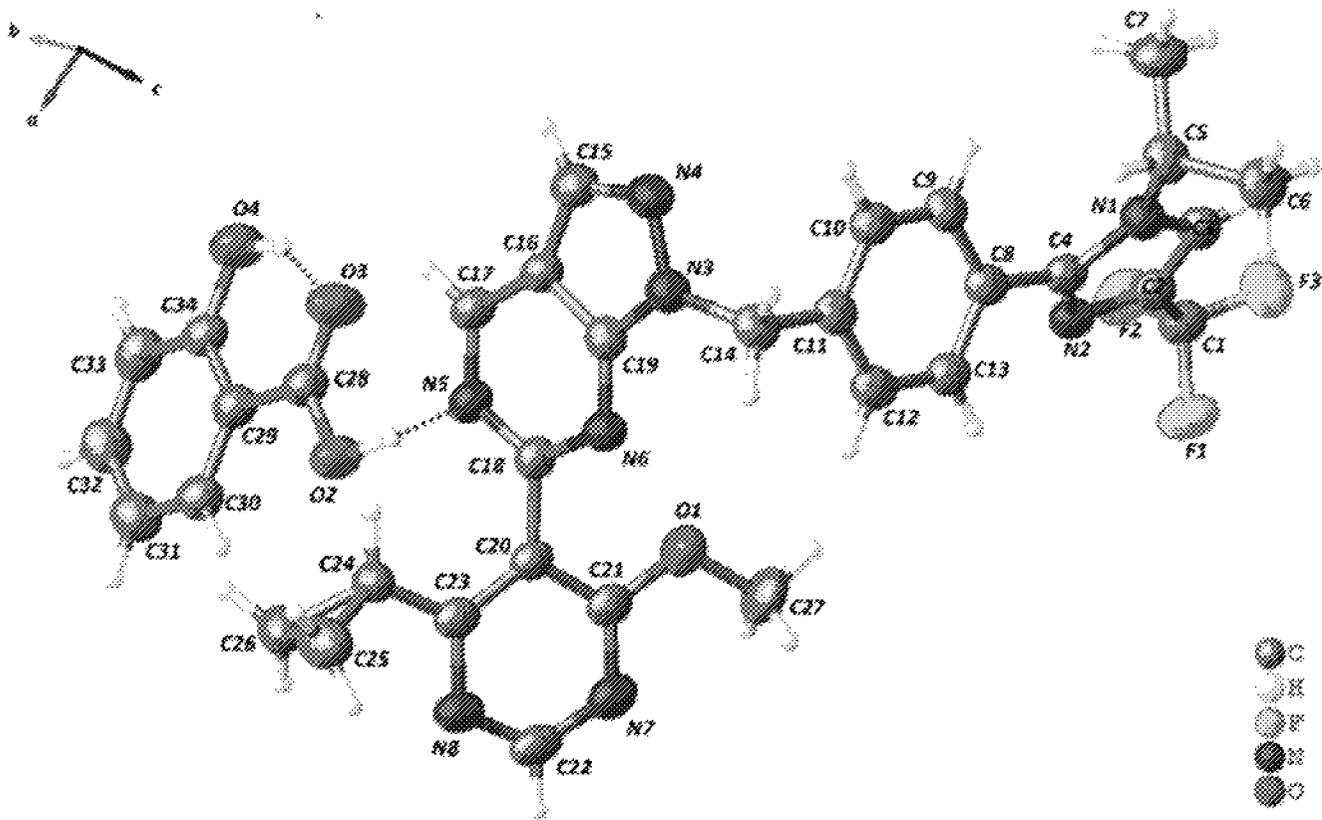
WO 2022/094096

34/38

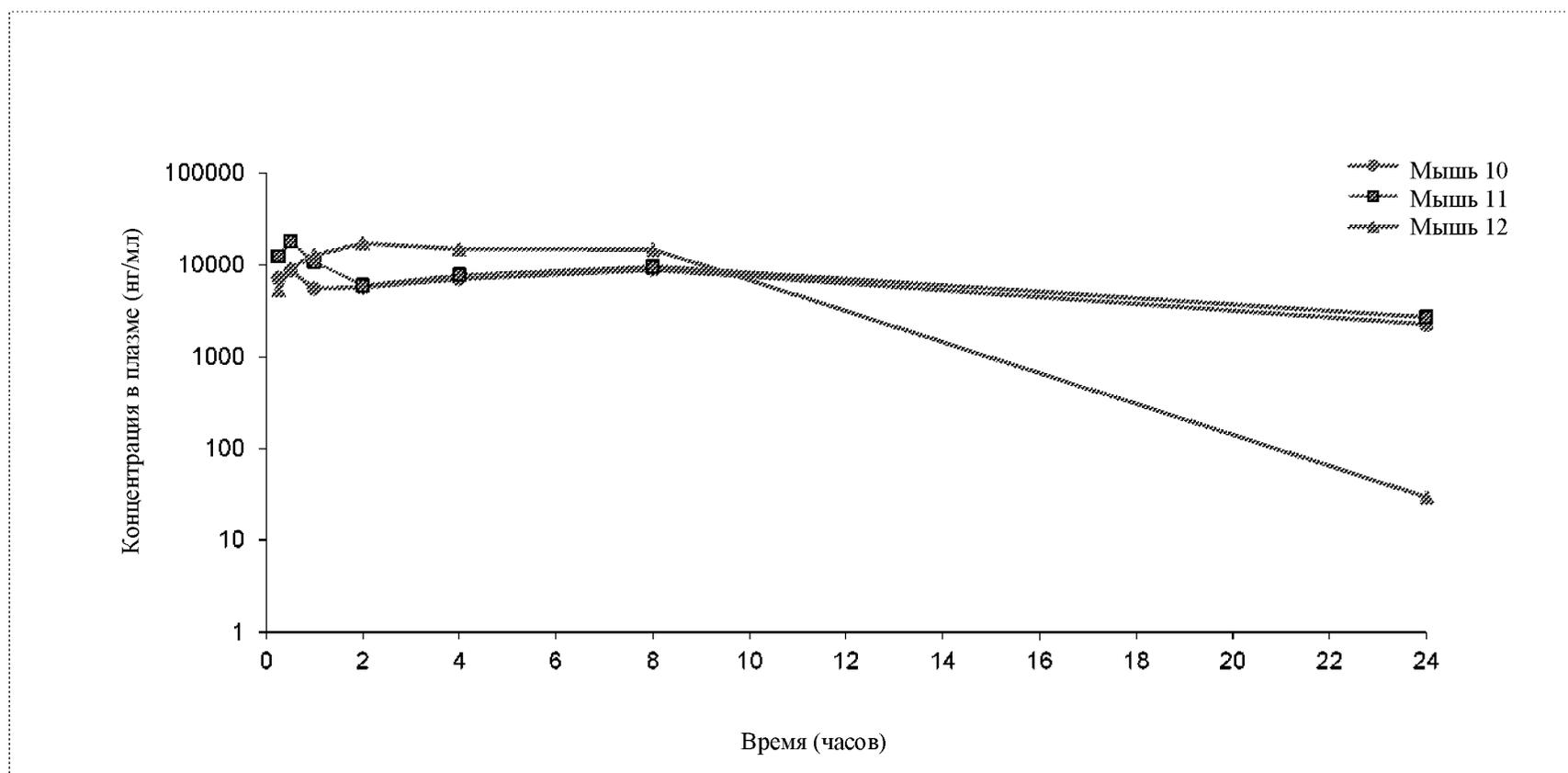
PCT/US2021/057072

М. л.
Шкала: 0,3366 м. д./см, 101,0 Гц/см

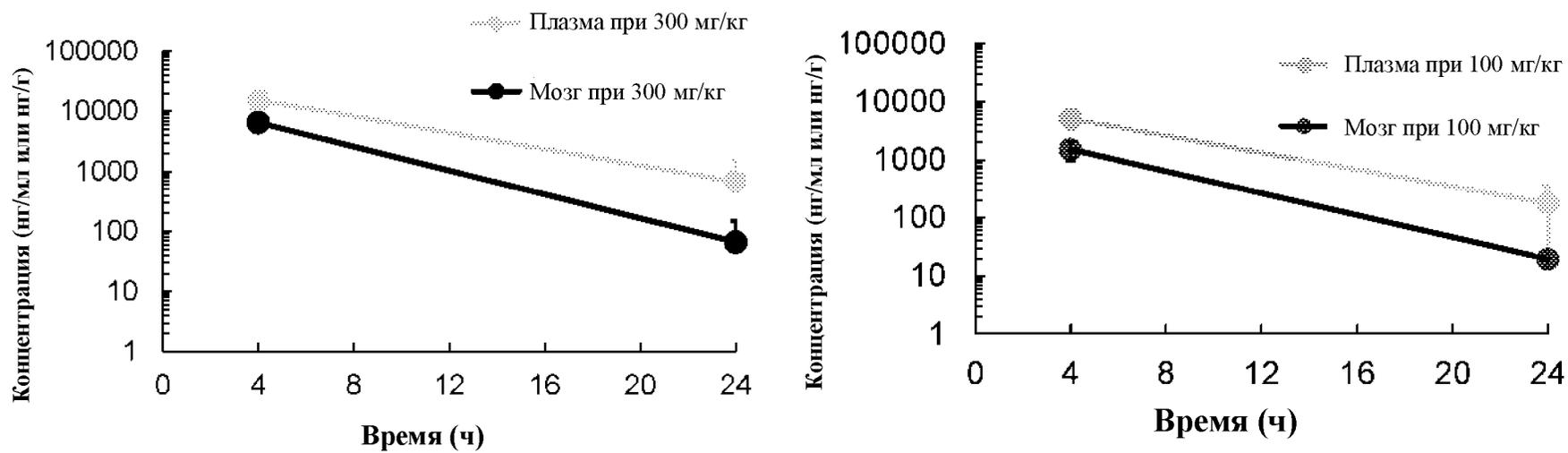
ФИГУРА 35. Асимметричная единица кристаллической формы 9.



ФИГУРА 36. Профиль зависимости концентрации в плазме от времени для кристаллической формы 8 после дозы 300 мг/кг у мышей NOD/SCID



ФИГУРА 37. Концентрация в мозге и плазме после повторной пероральной дозы 100 и 300 мг/кг один раз в день кристаллической формы 2 у самок-мышей NOD SCID



ФИГУРА 38. Концентрация в мозге и плазме после однократной пероральной дозы 100 мг/кг кристаллической формы 2 у самцов и самок крыс SD

